

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

Lijek koji više nije odobren

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Duzallo 200 mg/200 mg filmom obložene tablete

Duzallo 300 mg/200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Duzallo 200 mg/200 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 200 mg alopurinola i 200 mg lesinurada.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 102,6 mg laktoze (u obliku hidrata).

Duzallo 300 mg/200 mg filmom obložene tablete

Svaka filmom obložena tableta sadrži 300 mg alopurinola i 200 mg lesinurada.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Svaka filmom obložena tableta sadrži 128,3 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

Duzallo 200 mg/200 mg filmom obložene tablete

Blijedo ružičaste, duguljaste, filmom obložene tablete veličine 7 x 17 mm.
Filmom obložene tablete imaju utisnutu oznaku "LES200" i "ALO200" s jedne strane.

Duzallo 300 mg/200 mg filmom obložene tablete

Narančaste i blago smečkaste, duguljaste, filmom obložene tablete veličine 8 x 19 mm.
Filmom obložene tablete imaju utisnutu oznaku "LES200" i "ALO300" s jedne strane.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Duzallo je indiciran za liječenje hiperuricemije u bolesnika s gihtom koji nisu postigli ciljne razine mokraćne kiseline u serumu uz liječenje samo alopurinolom u odgovarajućoj dozi.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prije prijelaza bolesnika na Duzallo, mora se provesti titracija doze uz alopurinol do odgovarajuće doze.

Odabir jačine doze lijeka Duzallo ovisi o dozi alopurinola koji se uzima kao pojedinačna(e) tableta(e). Preporučena doza je jedna tableta lijeka Duzallo (200 mg/200 mg ili 300 mg/200 mg) jedanput dnevno. To je ujedno i maksimalna dnevna doza lijeka Duzallo (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici koji se trenutno liječe alopurinolom u dozama višim od 300 mg, mogu prijeći na Duzallo 200 mg/200 mg ili Duzallo 300 mg/200 mg i moraju primiti komplementarne doze alopurinola radi pokrivanja ukupne doze alopurinola koji se uzimao prije prijelaza na Duzallo.

Bolesnike je potrebno uputiti da održavaju dobru hidraciju.

Bolesnike je potrebno informirati da nepridržavanje ovih uputa može povećati rizik od bubrežnih događaja (vidjeti dio 4.4).

Ciljna razina mokraćne kiseline u serumu je manje od 6 mg/dl (360 μ mol/l). U bolesnika s tofima ili trajnim simptomima, ciljna razina je manje od 5 mg/dl (300 μ mol/l). Postizanje ciljne razine mokraćne kiseline u serumu može se provesti nakon 4 tjedna radi razmatranja prilagodbe liječenja u svrhu postizanja ciljne razine mokraćne kiseline u serumu. Potrebno je uzeti u obzir profilaksu za akutne napadaje gihta (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Starije osobe (u dobi od \geq 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze ovisno o dobi (vidjeti dio 5.2); međutim, veća je vjerojatnost da će stariji bolesnici imati smanjenu funkciju bubrega (vidjeti preporuke za doziranje kod oštećenja funkcije bubrega). Iskustvo u vrlo starih bolesnika (\geq 75 godina) je ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

Duzallo je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CrCL manji od 30 ml/min), sa završnim stadijem bolesti bubrega, u bolesnika na dijalizi ili u primatelja presatka bubrega (vidjeti dijelove 3.3 i 4.4). S obzirom na mehanizam djelovanja, lesinurad možda neće biti djelotvoran u tih bolesnika (vidjeti dio 5.1).

Duzallo je potrebno primijeniti s oprezom u bolesnika s CrCL-om od 30 do manje od 45 ml/min (iskustvo s lesinuradom u bolesnika s procijenjenim CrCL-om (eCrCL) manjim od 45 ml/min je ograničeno).

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A ili B) (vidjeti dio 5.2). Duzallo nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre; stoga se ne mogu dati preporuke za doziranje lijeka Duzallo.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Duzallo u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Peroralna primjena.

Duzallo je potrebno primijeniti ujutro s hranom i vodom.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Sindrom lize tumora ili Lesch-Nyhanov sindrom.

Teško oštećenje funkcije bubrega (CrCL manji od 30 ml/min), završni stadij bolesti bubrega, primatelji presatka bubrega ili bolesnici na dijalizi (vidjeti dio 4.2).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prethodno postojeća kardiovaskularna bolest

Zbog nedostatka podataka o lesinuradu, Duzallo se ne preporučuje u bolesnika s nestabilnom anginom, zatajenjem srca NYHA (New York Heart Association) stadija III ili IV, nekontroliranom hipertenzijom ili nedavnim infarktom miokarda, moždanim udarom ili dubokom venskom trombozom unutar posljednjih 12 mjeseci. Za kardiovaskularne bolesnike čije je stanje stabilno, mora se redovito provoditi procjena omjera koristi i rizika za svakog pojedinog bolesnika, uzimajući u obzir koristi sniženja razine urata naspram mogućeg povećanja srčanih rizika (vidjeti dio 4.8).

Bubrežni događaji

Kombinirano liječenje lesinuradom u dozi od 200 mg i alopurinolom je povezano s povećanom incidencijom povišenja serumskog kreatinina, koje je povezano s povećanim izlučivanjem mokraćne kiseline bubrežima. Nakon početka primjene lijeka Duzallo, mogu se javiti nuspojave povezane s funkcijom bubrega (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je procijeniti funkciju bubrega prije početka primjene lijeka Duzallo, te je redovito pratiti tijekom liječenja (npr. 4 puta godišnje), na temelju kliničkih okolnosti poput početne vrijednosti funkcije bubrega, deplecije volumena, istodobno vrilutne bolesti ili istodobno primjenjivanih lijekova. Potrebno je pomno pratiti bolesnike u kojih je povišenje serumskog kreatinina veće od 1,5 puta u odnosu na vrijednost prije liječenja. Primjenju lijeka Duzallo potrebno je privremeno prekinuti ako razina serumskog kreatinina poraste više od 2 puta u odnosu na vrijednost prije početka liječenja ili u slučaju apsolutne vrijednosti serumskog kreatinina veće od 4,0 mg/dl. Potrebno je prekinuti liječenje i što prije izmjeriti serumski kreatinin u bolesnika koji prijavu simptome koji mogu upućivati na akutnu uričnu nefropatiju, uključujući oticanje, slabinama, mučninu ili povraćanje. Ako ne postoji drugo objašnjenje za abnormalnost serumskog kreatinina, primjena lijeka Duzallo ne smije se ponovno započeti.

Učinak CYP2C9 genotipa

Potrebno je s oprezom liječiti bolesnike za koje je poznato da su spori CYP2C9 metabolizatori, jer mogući rizik od nuspojava lesinurada povezanih s bubrežima može biti povećan (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Sindrom preosjetljivosti, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN)

Reakcije preosjetljivosti na alopurinol mogu se manifestirati na mnoge različite načine, uključujući makulopapularni egzantem, sindrom preosjetljivosti (također poznat i kao DRESS) i SJS/TEN. Ponovno uvođenje lijeka ne smije se provesti u bolesnika sa sindromom preosjetljivosti i SJS/TEN. Kortikosteroidi mogu biti korisni u savladavanju kožnih reakcija preosjetljivosti.

Kod prve pojave kožnog osipa izazvanog alopurinolom ili drugih znakova koji mogu ukazivati na alergijsku reakciju, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka Duzallo i svih dodatnih doza alopurinola i pružiti dodatnu medicinsku skrb prema potrebi.

Reakcije preosjetljivosti na alopurinol mogu se povećati u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega koji istodobno primaju diuretike (naročito tiazide) i Duzallo (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Alel HLA-B*5801

Za alel HLA-B*5801 je kod primjene alopurinola dokazana povezanost s rizikom razvoja sindroma preosjetljivosti i SJS/TEN. Učestalost alela HLA-B*5801 uvelike varira između etničkih populacija: do 20% u populaciji Han Kineza, 8-15% u Thai populaciji i približno 12% u korejskoj populaciji te 1-2% u osoba japanskog ili europskog porijekla. Prije započinjanja liječenja alopurinolom potrebno je razmotriti probir na HLA-B*5801 u podskupina bolesnika za koje je poznato da je prevalencija tog alela visoka. Kronična bolest bubrega može dodatno povećati rizik u tih bolesnika. Ako za bolesnike Han kineskog, Thai ili korejskog porijekla nije dostupna genotipizacija za HLA-B*5801, potrebno je prije započinjanja terapije temeljito procijeniti koristi i smatrati da koristi prevladavaju u odnosu na moguće povišene rizike. Primjena genotipizacije u drugih populacija bolesnika nije uspostavljena. Ako je poznato da je bolesnik nositelj alela HLA-B*5801, pogotovo u bolesnika Han kineskog, Thai ili korejskog porijekla, liječenje alopurinolom ne smije se započeti osim ako ne postoje druge razumne terapijske mogućnosti i smatra se da koristi premašuju rizike. Potrebno je naročito praćenje u pogledu znakova sindroma preosjetljivosti ili SJS/TEN, a bolesnika je potrebno informirati o potrebi za trenutnim prestankom liječenja pri prvoj pojavi simptoma.

SJS/TEN može se pojaviti u bolesnika koji su negativni za HLA-B*5801 bez obzira na njihovo etničko porijeklo.

Akutni napadaji gihta

Akutni napadaji gihta mogu se javiti nakon započinjanja terapije lijekom Duzallo. Do toga dolazi zbog smanjenja razina mokraćne kiseline u serumu, što rezultira mobilizacijom urata iz zaliha u tkivima. Potrebno je razmotriti profilaksu za akutne napadaje gihta (vidjeti dio 4.2).

U slučaju akutnog napadaja gihta nije potrebno prekinuti primjenu lijeka Duzallo. Akutni napadaj gihta treba liječiti istodobno, kako je prikladno za pojedinog bolesnika. Kontinuirano liječenje lijekom Duzallo smanjuje učestalost akutnih napadaja gihta.

Impakcija (zaglavljivanje) uratnih bubrežnih kamenaca

Odgovarajuća terapija alopurinolom dovest će do otapanja velikih uratnih bubrežnih kamenaca uz neznatnu mogućnost njihovog zaglavljivanja u mokraćovodu.

Poremećaji štitnjače

U dugotrajnom nastavku otvorenog ispitivanja opažene su povećane vrijednosti TSH ($> 5,5 \mu\text{IU/ml}$) u bolesnika na dugotrajnom liječenju alopurinolom (5,8%). Potrebna je oprez kada se alopurinol primjenjuje u bolesnika s promijenjenom funkcijom štitnjače.

Klinički značajne interakcije s drugim lijekovima

Supstrati CYP3A

Lesinurad je blagi do umjereni induktor CYP3A (vidjeti dio 4.5). Indukcijski učinak lesinurada treba se očekivati nakon 2 do 3 tjedna kontinuirane istodobne primjene s lijekom Duzallo. Preporučuje se dodatno praćenje lipida i krvnog tlaka u bolesnika koji uzimaju lijekove koji su osjetljivi supstrati CYP3A za sniženje lipida (poput lovastatina ili simvastatina) ili sniženje krvnog tlaka (poput amlodipina, felodipina ili nisoldipina), s obzirom da njihova djelotvornost može biti smanjena (vidjeti dio 4.5).

Hormonski kontraceptivi

Hormonski kontraceptivi, uključujući oralne, injekcijske i transdermalne oblike te implantate, mogu biti nepouzdana kada se primjenjuju istodobno s lijekom Duzallo. Bolesnice reproduktivne dobi moraju koristiti dodatne metode kontracepcije i ne smiju se pouzdati samo na hormonsku kontracepciju tijekom uzimanja lijeka Duzallo (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6).

Netolerancija na laktozu

Duzallo sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ne preporučuje se istodobna primjena:

Salicilati i neselektivne urikozurične djelatne tvari poput probenicida

Pri dozama višima od 325 mg dnevno, salicilati mogu smanjiti djelovanje lesinurada na sniženje razine mokraćne kiseline u serumu, te se ne smiju primjenjivati istodobno s lijekom Duzallo. Ne postoje restrikcije za doze salicilata od 325 mg ili manje dnevno (tj. za kardiovaskularnu protekciju). Opaženo je konzistentno sniženje razine mokraćne kiseline u serumu u bolesnika u kojih su primjenjivane niske doze acetilsalicilatne kiseline u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u kombinaciji s alopurinolom ili febuksostatom.

Oksipurinol, glavni metabolit alopurinola i terapijski djelatna tvar, izlučuje se putem bubrega na sličan način kao urat.

Stoga lijekovi s poznatim neselektivnim urikozuričnim djelovanjem poput probenicida ili velike doze salicilata mogu ubrzati izlučivanje oksipurinola. To može sniziti terapijsko djelovanje lijeka Duzallo koji sadrži djelatnu tvar alopurinol, ali značaj toga je potrebno procijeniti u svakom pojedinačnom slučaju.

Ampicilin/amoksisicilin

Prijavljeno je povećanje učestalosti kožnog osipa u bolesnika koji su primili ampicilin ili amoksisicilin istodobno s alopurinolom u usporedbi s bolesnicima koji nisu primili ta dva lijeka. Uzrok prijavljene povezanosti nije ustanovljen. Međutim, u bolesnika koji primaju Duzallo, koji sadrži djelatnu tvar alopurinol, preporučuje se umjesto ampicilina ili amoksisicilina primijeniti drugo liječenje kada je dostupno.

Didanozin

U zdravih dobrovoljaca i bolesnika s HIV-om koji primaju didanozin, vrijednosti maksimalne plazmatske koncentracije (C_{max}) i površine ispod krivulje (AUC) za didanozin u plazmi približno su se udvostručile pri istodobnom liječenju alopurinolom (300 mg dnevno) bez utjecaja na terminalni poluvijek. Općenito se ne preporučuje istodobna primjena ovih 2 djelatnih tvari. Ako se istodobna primjena ne može izbjeći, može biti potrebno smanjenje doze didanozina, a bolesnike je potrebno pomno nadzirati.

Inhibitori epoksid hidrolaze (npr. valproatna kiselina, valpromid)

Inhibitori mikrosomalne epoksid hidrolaze (mEH) (npr. valproatna kiselina, valpromid) mogu utjecati na metabolizam lesinurada. Duzallo se ne smije primjenjivati istodobno s inhibitorima mEH.

Istodobna primjena koju je potrebno razmotriti:

Diuretici

Prijavljen je povećani rizik od preosjetljivosti kada se alopurinol daje s diureticima, naročito tiazidima, osobito u slučaju oštećenja funkcije bubrega (vidjeti dio 4.4 i dio 5.1).

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE)

Istodobna primjena alopurinola i ACE inhibitora može dovesti do povećanog rizika od preosjetljivosti, naročito ako već postoji oštećenje funkcije bubrega.

6-merkaptopurin i azatioprin

Koncentracije 6-merkaptopurina i azatioprina u serumu mogu doseći toksične razine, osim ako se ne smanji doza. Bolesnici koji uzimaju Duzallo, koji sadrži djelatnu tvar alopurinol, i 6-merkaptopurin ili azatioprin moraju smanjiti njihovu dozu na 25% namijenjene doze 6-merkaptopurina ili azatioprina. Bolesnike je potrebno pomno nadzirati u pogledu terapijskog odgovora i pojave toksičnosti.

Citostatici

Kod primjene alopurinola i citostatika (npr. ciklofosfamida, doksorubicina, bleomicina, prokarbazina, alkilirajućih tvari), krvna diskrazija javlja se češće nego kada se te djelatne tvari primjenjuju pojedinačno.

Stoga je potrebno redovito provoditi praćenje krvne slike.

Vidarabin (adenin arabinozid)

Dokazi upućuju na to da se poluvijek adenin arabinozida u plazmi povećava u prisutnosti alopurinola i stoga je kod istodobne primjene tih dviju djelatnih tvari potrebno naročito praćenje radi prepoznavanja pojačanih toksičnih učinaka.

Supstrati CYP3A

Blaga do umjerena indukcija CYP3A lesinuradom može smanjiti izloženost istodobno primjenjivanim lijekovima u plazmi, koji su osjetljivi supstrati CYP3A. U ispitivanjima interakcija provedenima na zdravim ispitanicima s lesinuradom i supstratima CYP3A, lesinurad je smanjio koncentracije sildenafil i amlodipina u plazmi. Moguća je interakcija in vitro HMG-CoA reduktaze koji su osjetljivi supstrati CYP3A s lesinuradom. U pivotalnim i kliničkim ispitivanjima bio je veći udio bolesnika u kojih je bila potrebna promjena istodobno primjenjivanog lijeka za sniženje lipida ili antihipertenzivnog lijeka koji su supstrati CYP3A kada se lesinurad primjenjivao u dozi od 200 mg u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze nego bolesnika liječenih placebom u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze (35% naspram 29%). Potrebno je uzeti u obzir mogućnost smanjene djelotvornosti istodobno primjenjivanih lijekova koji su supstrati CYP3A te je potrebno pratiti njihovu djelotvornost (npr. krvni tlak i razinu kolesterola) (vidjeti dio 4.4).

Ciklosporin

Alopurinol može povećati koncentraciju ciklosporina u plazmi kod istodobne primjene. Potrebno je uzeti u obzir mogućnost povećane pojave nuspojava specifičnih za ciklosporin. Blaga do umjerena indukcija CYP3A putem istodobne primjene lesinurada može smanjiti ili eventualno poništiti taj učinak. Međutim, nema dostupnih podataka.

U bolesnika s presađenim organom potrebno je često mjerenje razina ciklosporina i, prema potrebi, prilagodba doziranja ciklosporina, naročito tijekom uvođenja ili prekidanja primjene lijeka Duzallo.

Hormonski kontraceptivi

Lesinurad je blagi do umjereni induktor CYP3A i prema tome može sniziti koncentracije nekih hormonskih kontraceptiva u plazmi te time smanjiti učinkovitost kontracepcije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Supstrati CYP2B6

Na temelju *in vitro* podataka, lesinurad može biti blagi induktor CYP2B6, ali ova interakcija nije klinički ispitana. Prema tome, preporučuje se pratiti bolesnike zbog smanjene djelotvornosti supstrata CYP2B6 (npr. bupropion, efavirenz) prilikom istodobne primjene s lesinuradom.

Na temelju ispitivanja interakcija u zdravih ispitanika ili bolesnika s gihtom, lesinurad ne stupa u klinički značajne interakcije s NSAIL-ovima (naproksenom i indometacinom) ili kolhicinom.

Teofilin

Prijavljena je inhibicija metabolizma teofilina alopurinolom. Mehanizam te interakcije može se objasniti pomoću ksantin oksidaze koja je uključena u biotransformaciju teofilina u ljudi. Potrebno je pratiti razine teofilina u bolesnika podvrgnutih terapiji lijekom Duzallo.

Klorpropamid

Ako se Duzallo, koji sadrži djelatnu tvar alopurinol, istodobno daje s klorpropamidom kada je funkcija bubrega loša, mogući je povećani rizik od produljene hipoglikemijske aktivnosti.

Inhibitori i induktori CYP2C9

Izloženost lesinuradu povećava se kada se on primjenjuje istodobno s inhibitorima CYP2C9. Flukonazol, umjereni inhibitor CYP2C9, povećao je AUC (56%) i C_{max} (38%) lesinurada, kao i količinu nepromijenjenog lesinurada izlučenog u mokraći. Očekuje se da će i drugi umjereni inhibitori CYP2C9, poput amiodarona, također utjecati na farmakokinetiku lesinurada u sličnoj mjeri. Stoga se preporučuje oprez kada se Duzallo primjenjuje u bolesnika koji uzimaju umjerene inhibitore CYP2C9. Očekuje se smanjenje izloženosti lesinuradu kada se primjenjuje istodobno s induktorima CYP2C9 (npr. karbamazepin, umjereni induktor CYP2C9). Potrebno je pratiti bolesnika zbog smanjene djelotvornosti kada se Duzallo primjenjuje istodobno s induktorom CYP2C9.

Kumarinski antikoagulansi

U eksperimentalnim uvjetima uočena je interakcija između alopurinola i kumarina. Klinička značajnost nije jasna. Potrebno je uzeti u obzir moguću interakciju, kada se Duzallo daje bolesniku koji prima oralne antikoagulanse. Svi bolesnici koji primaju kumarinske antikoagulanse moraju se pažljivo nadzirati.

Aluminijev hidroksid

Ako se istodobno uzima aluminijev hidroksid, lijekovi koji sadrže alopurinol mogu imati oslabljen učinak. Potreban je razmak od najmanje 3 sata između istodobne primjene tih lijekova.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lesinurada u trudnica, a podaci o primjeni alopurinola u trudnica su ograničeni.

Ispitivanja lesinurada na životinjama nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke. Ispitivanja alopurinola nisu dostatna s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Duzallo tijekom trudnoće. Žene reproduktivne dobi ne smiju se pouzdati samo u hormonsku kontracepciju (uključujući oralne, injekcijske, transdermalne oblike i implantate) tijekom uzimanja lijeka Duzallo (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Dojenje

Alopurinol i njegov metabolit oksipurinol se izlučuju u mlijeko liječenih žena. Ne preporučuje se primjena lijeka Duzallo tijekom dojenja.

Plodnost

Nije ispitan učinak lesinurada i alopurinola na plodnost u ljudi.

U mužjaka i ženki štakora, primjena lesinurada nije imala učinak na parenje ili plodnost. Reproductivna ispitivanja alopurinola provedena su na štakorima i kunićima pri dozama do dvadeset puta većima od uobičajene doze u ljudi te se zaključilo da se plodnost nije smanjila.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lesinurad ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, budući da su u bolesnika koji su primili alopurinol (vidjeti dio 4.8) prijavljene nuspojave poput somnolencije, vrtoglavice i ataksije, bolesnici moraju biti oprezni prije upravljanja vozilima, rada sa strojevima ili sudjelovanja u opasnim aktivnostima sve dok nisu u razumnoj mjeri sigurni da Duzallo ne utječe štetno na njihovu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost lesinurada u dozi od 200 mg procijenjena je u kliničkim ispitivanjima faze 3 za kombiniranu terapiju (uključujući nastavke ispitivanja). Najčešće prijavljivane nuspojave tijekom liječenja lesinuradom u dozi od 200 mg su gripa, gastroezofagealna refluksna bolest, glavobolja i povišen kreatinin u krvi. Ozbiljne nuspojave: zatajenje bubrega, oštećenje funkcije bubrega i nefrolitijaza javile su se manje često (manje od jedan slučaj na 100 bolesnika) (vidjeti Tablicu 1). U kliničkim ispitivanjima, većina je nuspojava bila blagog do umjerenog intenziteta i razriješena je uz nastavak liječenja lesinuradom. Najčešća nuspojava koja je dovela do prekida primjene lesinurada bila je povišen kreatinin u krvi (učestalost 0,8%).

Za alopurinol, nuspojave mogu varirati u svojoj incidenciji ovisno o primjenjnoj dozi te također kada se taj lijek daje u kombinaciji s drugim lijekovima.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su klasificirane prema učestalosti i organskim sustavima. Kategorije učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

U Tablici 1 prikazane su nuspojave identificirane u kliničkim ispitivanjima s bolesnicima u kojih je primijenjen lesinurad u dozi od 200 mg jedanput dnevno u kombinaciji s alopurinolom te one nuspojave koje su utvrđene za alopurinol primijenjen sam.

Lijek koji više nije odobren

Tablica 1 Nuspojave po organskim sustavima i učestalosti

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
<i>Infekcije i infestacije</i>	Gripa			Furunkul
<i>Benigne, maligne i nespecificirane neoplazme (uklj. ciste i polipe)</i>				Angioimunoblastični limfom T-stanica
<i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i>				Agranulocitoza*, aplastična anemija*, trombocitopenija*
<i>Poremećaji imunološkog sustava</i>		Preosjetljivost**		
<i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i>		Dehidracija		Dijabetes melitus, hiperlipidemija
<i>Psijatrijski poremećaji</i>				Depresija
<i>Poremećaji živčanog sustava</i>	Glavobolja			Koma, paraliza, ataksija, neuropatija, parestezija, omamljenost/somnolencija, disgeuzija
<i>Poremećaji oka</i>				Katarakta, poremećaji vida (oštećenje vida i mutan vid), makulopatija
<i>Poremećaji uha i labirinta</i>				Vrtoglavica
<i>Srčani poremećaji</i>				Angina pektoris, bradikardija
<i>Krvožilni poremećaji</i>				Hipertenzija
<i>Poremećaji probavnog sustava</i>	Gastroezofagealna refluksna bolest	Mučnina, povraćanje i dijareja		Opetovana hematemeza, steatoreja, stomatitis, promijenjena učestalost stolice
<i>Poremećaji jetre i žuč</i>		Oštećenje funkcije jetre na pretragama	Hepatitis	

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Osip			Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, angioedem, izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom, alopecija, promjene boje kose
<i>Poremećaji mišićno-koštanih i vezivnog tkiva</i>				Mijalgija
<i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i>		Zatajenje bubrega***, oštećenje funkcije bubrega, nefrolitijaza	Urolitijaza	Hematurija, azotemija
<i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i>				Muška neplodnost, erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i>				Edem, opća malaksalost, astenija
<i>Pretrage</i>	Povišen hormon u krvi koji stimulira štitnjaču****, povišeni kreatinin u krvi			

- * Zaprimljena su vrlo rijetka izvješća o trombocitopeniji, agranulocitozi i aplastičnoj anemiji, posebice u osoba s oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre
- ** Fotodermatoza, reakcija fotoosjetljivosti, alergijski dermatitis, pruritus i urtikarija.
- *** Uključuje pojmove: zatajenje bubrega, kronično zatajenje bubrega i akutno zatajenje bubrega.
- **** Pojava povišenog hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) u relevantnim ispitivanjima nije pokazala utjecaj na razine slobodnog T4 hormona niti su razine TSH-a bile indikativne za subkliničku hipotireozu.

Opis odabranih nuspojava

Bubrežni događaji

Duzallo koji sadrži lesinurad kao djelatnu tvar, uzrokuje pojačano izlučivanje mokraćne kiseline bubrezima, što može dovesti do prolaznih povišenja razine serumskog kreatinina, nuspojava povezanih s bubrezima i bubrežnih kamenaca (vidjeti dio 5.1).

Kardiovaskularna sigurnost

U randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima kombinirane terapije (CLEAR1 i CLEAR2) nisu opažene povećane incidencije za potvrđene velike neželjene kardiovaskularne događaje (engl. Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) (vidjeti dio 5.1).

Preosjetljivost

Tijekom kliničkog programa s lesinuradom prijavljeni su rijetki slučajevi preosjetljivosti (fotodermatoza, reakcija fotoosjetljivosti, alergijski dermatitis, pruritus i urtikarija). Nijedan od tih slučajeva nije bio ozbiljan niti je zahtijevao hospitalizaciju.

Poremećaji imunološkog sustava

Reakcije preosjetljivosti mogu se javiti kao vrućica, kožne reakcije, zimica i artralgiya. Sindrom odgođene višeorganske preosjetljivosti (poznat kao sindrom preosjetljivosti ili DRESS) s vrućicom, osipom, vaskulitisom, limfadenopatijom, pseudolinfomom, artralgijom, leukopenijom, eozinofilijom, hepatosplenomegalijom, abnormalnim pretragama funkcije jetre i sindromom nestajanja žučovoda (uništenje i nestanak intrahepatičkih žučovoda) javlja se u različitim kombinacijama. I drugi organi mogu biti zahvaćeni (npr. jetra, pluća, bubrezi, gušterača, miokard i debelo crijevo). Ako se takve reakcije pojave, što se može dogoditi u bilo koje vrijeme tijekom liječenja, liječenje Duzallom mora se odmah i trajno prekinuti.

Ponovno uvođenje lijeka ne smije se provesti u bolesnika sa sindromom preosjetljivosti.

Kada se pojave generalizirane reakcije preosjetljivosti, obično je bio prisutan poremećaj funkcije bubrega i/ili jetre, naročito kada je ishod bio smrtni slučaj.

Kožne reakcije

Kožne reakcije su najčešće reakcije i mogu se javiti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja. One mogu biti pruritične, makulopapularne, ponekad ljuskave, ponekad purpurne i rijetko ekfolijativne poput sindroma SJS/TEN. Najveći rizik od SJS i TEN ili drugih ozbiljnih reakcija preosjetljivosti postoji unutar prvih tjedana liječenja. Ponovno uvođenje lijeka ne smije se provesti u bolesnika sa sindromom SJS/TEN.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Lesinurad

Ne postoji specifično liječenje u slučaju predoziranja te nisu ustanovljeni simptomi predoziranja.

Alopurinol

Na temelju literature nakon gutanja jedne jednokratne doze od 20 g alopurinola javili su se simptomi poput mučnine, povraćanja, dijareje i omaglice u jednog bolesnika. U drugog bolesnika unos 22,5 g alopurinola nije uzrokovao nuspojave. Specifičan antidot nije poznat.

Ako se sumnja na predoziranje, potrebno je zbrinuti bolesnike simptomatskom i suportivnom terapijom, uključujući odgovarajuću hidraciju. Naročito u slučaju istodobne primjene azatioprina ili 6-merkaptopurina, indicirane su mjere za smanjenje apsorpcije ili povećanje eliminacije poput hemodijalize (hemodijaliza se može razmotriti u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili jetre).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci za liječenje gihta, pripravci koji inhibiraju stvaranje mokraćne kiseline.

ATK oznaka: M04AA51

Mehanizam djelovanja

Duzallo sadrži lesinurad i alopurinol, dvije djelatne tvari protiv hiperuricemije i s komplementarnim mehanizmima djelovanja.

Lesinurad je selektivni inhibitor ponovne apsorpcije mokraćne kiseline koji inhibira transporter mokraćne kiseline URAT1. URAT1 je odgovoran za većinu ponovne apsorpcije filtrirane mokraćne kiseline iz lumena bubrežnih kanalića. Inhibicijom URAT1, lesinurad povećava izlučivanje mokraćne kiseline i time snižava razinu mokraćne kiseline u serumu (sUA, od engl. *serum uric acid*). Lesinurad također inhibira OAT4, transporter mokraćne kiseline uključen u hiperuricemiju u otrovanu diuretikom.

Lesinurad primijenjen u kombinaciji s inhibitorom ksantin oksidaze povećava izlučivanje i smanjuje stvaranje mokraćne kiseline, što rezultira jačim sniženjem sUA.

Alopurinol je inhibitor ksantin oksidaze. Alopurinol i njegov glavni metabolit oksipurinol snižuju razinu mokraćne kiseline u plazmi i urinu putem inhibicije ksantin oksidaze, enzima koji katalizira oksidaciju hipoksantina u ksantin i ksantina u mokraćnu kiselinu. Povrh inhibicije katabolizma purina u nekih se, ali ne svih bolesnika s hiperuricemijom snižuje *de novo* biosinteza purina putem povratne inhibicije hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaze. Drugi metaboliti alopurinola uključuju alopurinol-ribozid i oksipurinol-7-ribozid.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost lesinurada u dozi od 200 mg jedanput dnevno ispitana je u 2 multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana klinička ispitivanja u 812 odraslih bolesnika (11% ovih bolesnika bili su starije osobe, u dobi od ≥ 65 godina) s hiperuricemijom i gihtom, u kombinaciji s alopurinolom (CLEAR1 i CLEAR2). Sva ispitivanja trajala su 12 mjeseci i u bolesnika je primijenjeno profilaktičko liječenje akutnih napadaja gihta kolhicinom ili NSAIL-ovima tijekom prvih 5 mjeseci liječenja lesinuradom.

Duzallo u bolesnika s nezadovoljavajućim odgovorom

U ispitivanja CLEAR1 i CLEAR2 uključeni su bolesnici s gihtom koji su liječeni stabilnom dozom alopurinola od najmanje 300 mg (ili 200 mg u slučaju umjerenog oštećenja funkcije bubrega), koji su imali razine mokraćne kiseline u serumu iznad 6,5 mg/dl i u kojih su prijavljena najmanje 2 akutna napadaja gihta u prethodnih 12 mjeseci. U oba ispitivanja, 61% bolesnika imalo je blago do umjereno oštećenje funkcije bubrega, a 19% ih je imalo tofe na početku ispitivanja. Bolesnici su nastavili uzimati svoju dozu alopurinola i randomizirani su u omjeru 1:1:1 za primjenu lesinurada 200 mg, lesinurada 400 mg ili placeba jedanput dnevno.

Primarni ishod djelotvornosti u CLEAR1 i CLEAR2 ispitivanjima bio je udio bolesnika koji su postigli ciljnu razinu mokraćne kiseline u serumu manju od 6 mg/dl do šestog mjeseca. U oba ispitivanja, značajno je više bolesnika liječenih lesinuradom u dozi od 200 mg u kombinaciji s alopurinolom ≥ 300 mg/dan (≥ 200 mg/dan u ispitanika s umjerenim oštećenje funkcije bubrega) postiglo ciljnu razinu mokraćne kiseline u serumu manju od 6 mg/dl do 6. i do 12. mjeseca u usporedbi s bolesnicima u kojih je primijenjen placebo u kombinaciji s alopurinolom (vidjeti Tablicu 3).

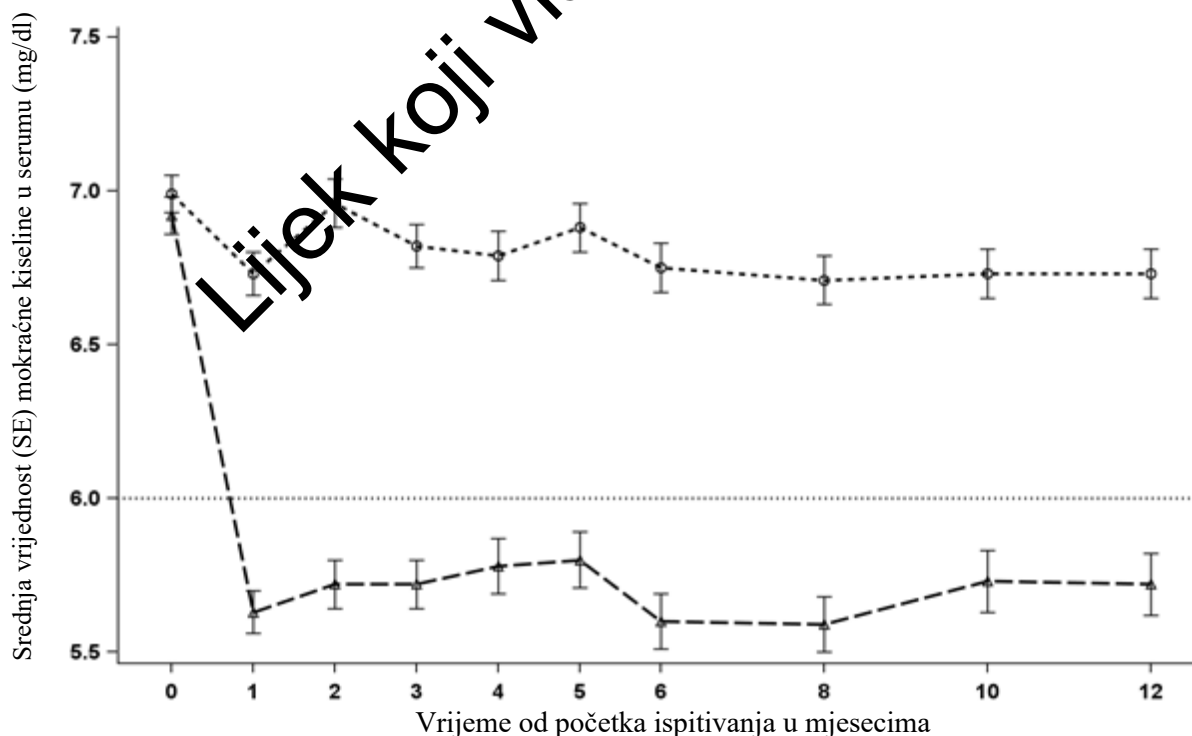
Stabilnost održanog odgovora na liječenje dokazana je s većim udjelom bolesnika liječenih lesinuradom u dozi od 200 mg u kombinaciji s alopurinolom koji su postigli ciljnu razinu mokraćne kiseline u serumu pri svakom posjetu tijekom 3 uzastopna mjeseca (4., 5. i 6. mjesec) u usporedbi s bolesnicima liječenima placebom u kombinaciji s alopurinolom (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 3 Udio bolesnika koji su postigli ciljne razine mokraćne kiseline u serumu (< 6 mg/dl) uz primjenu lesinurada u kombinaciji s alopurinolom – združeni podaci iz ispitivanja CLEAR1 i CLEAR2

	Udio bolesnika koji su postigli ciljnu razinu mokraćne kiseline u serumu (< 6,0 mg/dl) N (%)		Razlika udjela (95% CI)
Vremenska točka	Placebo + alopurinol N= 407	Lesinurad 200 mg + alopurinol N= 405	Lesinurad 200 mg naspram placeba
4., 5. i 6. mjesec	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21, 0,32)
6. mjesec	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23, 0,36)
12. mjesec	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18, 0,31)

Kada se lesinurad primijenio zajedno s alopurinolom uzrokovalo je smanjenje srednje razine mokraćne kiseline u serumu, u usporedbi s placebom, koje je bilo dugoročno održano u onih bolesnika koji su nastavili liječenje (vidjeti Sliku 1).

Slika 1 Srednje razine mokraćne kiseline u serumu u združenim kliničkim ispitivanjima kombinacije lesinurada i alopurinola u bolesnika s nezadovoljavajućim odgovorom (sUA ≥ 6 mg/dl) u odnosu na liječenje samo alopurinolom



Terapijska skupina: --o-- placebo + alopurinol, -Δ- lesinurad 200 mg + alopurinol

U svakom od ispitivanja, veći udio bolesnika liječenih lesinuradom 200 mg u kombinaciji s alopurinolom, u usporedbi s onima liječenima kombinacijom placeba i alopurinola, postigao je razinu mokraćne kiseline u serumu manju od 5 mg/dl do 6. mjeseca (CLEAR1: 29% naspram 10%; CLEAR2: 35% naspram 5%).

Primarni ishod u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

U skladu sa sveukupnom populacijom, udio bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eCrCL 30-89 ml/min) koji su postigli ciljne razine mokraćne kiseline u serumu u 6. mjesecu bio je 56% za lesinurad 200 mg naspram 29% za placebo, kada su se primjenjivali u kombinaciji s alopurinolom u dozama u rasponu od 200 mg do 900 mg.

Klinički ishodi – akutni napadaji gihta koji zahtijevaju liječenje

Stope akutnih napadaja gihta koje je potrebno liječiti bile su niske i usporedive s placebom u posljednjih 6 mjeseci randomiziranih ispitivanja (nakon što je prekinuto profilaktičko liječenje akutnih napadaja), uz medijan rezultata jednak nuli. U dugotrajnim, nekontroliranim nastavcima ispitivanja, stope akutnih napadaja gihta koje je potrebno liječiti dodatno su se smanjile u 60% ispitanika koji su bili uključeni u nastavke ispitivanja i nastavili liječenje lesinuradom 200 mg u kombinaciji s alopurinolom ili febuksostatom tijekom dodatne godine liječenja.

Klinički ishodi - istodobna primjena tiazida

Opaženo je konzistentno sniženje razine mokraćne kiseline u serumu u bolesnika u kojih su primjenjivani tiazidni diuretici u placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima, u kombinaciji s alopurinolom.

Klinički ishodi - bubrežni događaji

U dva 12-mjesečna placebom kontrolirana ispitivanja lesinurada u kombinaciji s alopurinolom naspram samog alopurinola (uz placebo), razina serumskog kreatinina povisila se za 1,5 do 2 puta u odnosu na početnu vrijednost u 4,4% bolesnika liječenih lesinuradom 200 mg te 2,2% bolesnika liječenih placebom; do dvostrukog ili većeg povišenja razine serumskog kreatinina u odnosu na početnu vrijednost došlo je u 1,5% bolesnika u kojima je primjenjivan lesinurad 200 mg i u 0% bolesnika koji su primali placebo. Ova su povišenja serumskog kreatinina općenito razriješena, većinom bez prekida liječenja. Nuspojave povezane s bubrežima prijavljene su u bolesnika liječenih lesinuradom u dozi od 200 mg (4,9%) u usporedbi s placebom (4,2%), što je rezultiralo prekidom liječenja u 1,0% za obje skupine liječenja (vidjeti dio 4.4). Najčešća nuspojava povezana s bubrežima bila je povišena razina kreatinina u krvi (3,7% za lesinurad u dozi od 200 mg u usporedbi s 2,2% za placebo). U bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, incidencija nuspojava povezanih s bubrežima bila je slična u svim liječenim skupinama: Lesinurad 200 mg (13,4%) i placebo (12,5%). Ozbiljne nuspojave povezane s bubrežima, npr. akutno zatajenje bubrega i oštećenje funkcije bubrega, prijavljene su u bolesnika liječenih placebom (0,2%), te nisu prijavljene u bolesnika liječenih lesinuradom u dozi od 200 mg.

Podaci iz dugotrajnih nastavaka ispitivanja do 52 mjeseca pokazali su bubrežni sigurnosni profil dosljedan onom opaženom u placebom kontroliranim ispitivanjima.

Bolesnicima s anamnezom bubrežnih kamenaca bilo je dozvoljeno uključivanje u 12-mjesečna ispitivanja lesinurada u kombinaciji s alopurinolom. U ovim ispitivanjima, nuspojave bubrežnih kamenaca (od kojih je najčešća nefrolitijaza) prijavljene su u bolesnika liječenih lesinuradom u dozi od 200 mg (0,5%) i placebom (1,2%).

Klinički ishodi - kardiovaskularna sigurnost

U randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim kliničkim ispitivanjima kombinirane terapije, incidencije bolesnika s potvrđenim velikim neželjenim kardiovaskularnim događajima (MACE; kardiovaskularna smrt, infarkt miokarda bez smrtnog ishoda ili moždani udar bez smrtnog ishoda) po izloženosti na 100 bolesnik-godina bile su 0,60 (95%-tni interval pouzdanosti (CI) 0,15, 2,41) za placebo i 0,61 (95%-tni interval pouzdanosti 0,15, 2,43) za lesinurad 200 mg, kada se primijenio u kombinaciji s alopurinolom (CLEAR1 i CLEAR2). Uzročna povezanost s lesinuradom nije ustanovljena.

U istim ispitivanjima svi bolesnici koji su imali MACE i liječeni su lesinuradom u dozi od 200 mg, imali su u anamnezi zatajenje srca, moždani udar ili infarkt miokarda. Post-hoc analiza u podskupini bolesnika s visokim kardiovaskularnim rizikom na početku ispitivanja (definirano kao prolazni ishemijski napad, angina pektorisa, zatajenje srca, infarkt miokarda, periferna vaskularna bolest i/ili moždani udar), pokazala je da je incidencija MACE bila 0/39 za placebo i 2/43 za lesinurad 200 mg.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Duzallo u svim podskupinama pedijatrijske populacije za liječenje i prevenciju hiperuricemije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Lesinurad

Apsolutna bioraspoloživost lesinurada je otprilike 100%. Lesinurad se brzo apsorbira nakon peroralne primjene. Primjena lijeka Duzallo uz obrok s visokim udjelom masti/velikim brojem kalorija nije utjecala na AUC lesinurada dok se C_{max} snizio za 46%, a T_{max} povećao s 2 na 4,5 h u usporedbi s primjenom lijeka natašte.

U kliničkim ispitivanjima, lesinurad je primjenjivao s hranom jer je sniženje razine mokraćne kiseline u serumu bilo poboljšano u uvjetima sitosti (vidjeti dio 4.2).

Lesinurad se primjenjuje kao smjesa atropoizomera lesinurada u omjeru 50:50. Omjer AUC(0-24) vrijednosti za atropoizomer 1 naspram atropoizomera 2 bio je 44:56 zbog toga što se atropoizomer 1 opsežnije metabolizira u odnosu na atropoizomer 2, zbog čega atropoizomer 1 ima manju izloženost u plazmi od atropoizomera 2.

Alopurinol

Alopurinol se brzo apsorbira iz probavnog sustava te je za njega prijavljen poluvijek u plazmi od približno jednog sata.

Primjena lijeka Duzallo uz obrok s visokim udjelom masti/velikim brojem kalorija nije utjecala na AUC alopurinola dok se C_{max} snizio za 18%, a T_{max} povećao s 1,25 na 3 h u usporedbi s primjenom lijeka natašte. Hrana nije utjecala na AUC i C_{max} oksipurinola.

Distribucija

Lesinurad

Lesinurad se opsežno veže na proteine u plazmi (više od 98%), uglavnom na albumin. Vežanje na proteine u plazmi nije značajno promijenjeno u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Srednji volumen distribucije lesinurada u stanju dinamičke ravnoteže nakon intravenske primjene bio je otprilike 20 litara. Srednji omjeri AUC i C_{max} lesinurada u plazmi u odnosu na krv bili su otprilike 1,8, što ukazuje da se nije opsežno proširio ili preraspodijelio u crvene krvne stanice.

Alopurinol

Alopurinol se neznatno veže na proteine u plazmi i stoga se ne smatra da varijacije u vezanju na proteine značajno mijenjaju klirens. Pravidni volumen distribucije alopurinola iznosi približno 1,6 litara/kg što ukazuje na relativno opsežan unos u tkiva. Koncentracije alopurinola u tkivima nisu zabilježene u ljudi, ali je vjerojatno da su alopurinol i oksipurinol u najvećim koncentracijama prisutni u jetri i sluznici tankog crijeva gdje je visoka aktivnost ksantin oksidaze.

Biotransformacija

Lesinurad

Oksidativni metabolizam lesinurada uglavnom se odvija putem citokroma P450 (CYP) 2C9, do intermedijarnog metabolita M3c (nije otkriven *in vivo*) koji se naknadno metabolizira putem mikrosomalne epoksid hidrolaze (mEH) do metabolita M4; doprinos CYP1A1, CYP2C19 i CYP3A4 metabolizmu lesinurada je minimalan. Atropoizomer 1 opsežno se metabolizira putem CYP2C9, dok se atropoizomer 2 minimalno metabolizira i putem CYP2C9 i CYP3A4. Nije poznato doprinose li metaboliti učinka lesinurada na sniženje razine mokraćne kiseline.

Alopurinol

Glavni metabolit alopurinola je oksipurinol. Drugi metaboliti alopurinola uključuju alopurinol-ribozid i oksipurinol-7-ribozid.

Eliminacija

Lesinurad

Bubrežni klirens je 25,6 ml/min (koeficijent varijacije CV= 56%). Lesinurad je u velikoj mjeri vezan na proteine i bubrežni klirens je visok (u usporedbi s tipičnom brzinom glomerularne filtracije u ljudi), što ukazuje da aktivna sekrecija ima važnu ulogu u izlučivanju lesinurada putem bubrega. Unutar 7 dana nakon jednokratne doze radioaktivno obilježene lesinurada, 63% primijenjene radioaktivne doze bilo je nađeno u mokraći, a 32% primijenjene radioaktivne doze bilo je nađeno u stolici. Većina radioaktivnosti nađene u mokraći (> 60% doze) javlja se unutar prva 24 sata. Nepromijenjeni lesinurad u mokraći činio je otprilike 30% doze. Poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) lesinurada iznosio je otprilike 5 sati nakon jednokratne doze. Lesinurad se ne akumulira nakon primjene višestrukih doza.

Alopurinol

Približno 20% progutanog alopurinola izlučuje se putem fecesa. Eliminacija alopurinola uglavnom se odvija metaboličkom konverzijom u oksipurinol pomoću ksantin oksidaze i aldehyd oksidaze pri čemu se manje od 10% nepromijenjene djelatne tvari izlučuje putem mokraćne. Alopurinol ima poluvijek u plazmi od približno 0,5 do 1,5 sati.

Oksipurinol je manje potentan inhibitor ksantin oksidaze od alopurinola, ali je poluvijek oksipurinola u plazmi puno duži. Procjene sežu od 13 do 30 sati u ljudi. Stoga se djelotvorna inhibicija ksantin oksidaze održava tijekom 24-satnog razdoblja pomoću jedne doze alopurinola jedanput dnevno. Bolesnici s normalnom funkcijom bubrega postepeno će nakupljati oksipurinol sve dok se ne postigne stanje dinamičke ravnoteže za koncentraciju oksipurinola u plazmi. Takvi bolesnici koji uzimaju 300 mg alopurinola dnevno, općenito će imati koncentracije oksipurinola u plazmi 5-10 mg/litra. Oksipurinol se izlučuje nepromijenjen putem mokraćne, ali ima dugačak poluvijek eliminacije jer se ponovno apsorbira u tubulima. Prijavljene vrijednosti za poluvijek eliminacije kreću se u rasponu od 13,6 sati do 29 sati. Velike razlike između ovih vrijednosti mogu se pripisati varijacijama u dizajnu ispitivanja i/ili klirensu kreatinina u bolesnika.

Linearnost/nelinearnost

Nakon primjene višestrukih doza lesinurada jedanput dnevno, nije bilo dokaza o promjenama farmakokinetičkih svojstava ovisnih o vremenu te je očuvana proporcionalnost doze.

In vitro procjena interakcija

Lesinurad se pretežno metabolizira putem CYP2C9 i mEH, te u manjoj mjeri putem CYP1A1, CYP2C19 i CYP3A. *In vitro*, lesinurad je inhibitor CYP2C8, ali ne i CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 i mEH. Dodatno, lesinurad je *in vitro* induktor CYP2B6 i CYP3A preko konstitutivnog receptora za androstan (CAR)/receptora za pregnan X (PXR). *In vivo*, lesinurad nije ni inhibitor ni induktor CYP2C9 i 2C8, ali je blagi do umjereni induktor CYP3A. CYP2B6 nije ispitan *in vivo*.

Lesinurad je supstrat OATP1B1, OAT1, OAT3 i OCT1. *In vitro*, lesinurad je inhibitor OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 i OCT1, pri klinički relevantnim koncentracijama u plazmi. Međutim, *in vivo* aktivnost OATP1B1, OAT1, OAT3 i OCT1 nije bila pod utjecajem lesinurada. Lesinurad nije *in vitro* inhibitor P-glikoproteina, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K i BSEP.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Lesinurad

Analiza populacijske farmakokinetike kliničkih podataka u bolesnika s gihtom liječenih do 12 mjeseci procijenila je povećanja u izloženosti lesinuradu od otprilike 12%, 31% odnosno 55% u bolesnika s blagim, umjerenim odnosno teškim oštećenjem funkcije bubrega, u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega.

Nakon primjene jednokratne doze lesinurada u osoba s oštećenjem funkcije bubrega, u usporedbi s onima koji imaju normalnu funkciju bubrega, vrijednosti C_{max} odnosno AUC lesinurada bile su 36% odnosno 30% veće (200 mg) u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eCrCL 60 do 89 ml/min), 20% odnosno 73% veće (200 mg) i 3% odnosno 50% (400 mg) veće u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eCrCL 30 do 59 ml/min) te 13% više odnosno 113% veće (400 mg) u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eCrCL < 30 ml/min).

Alopurinol

Klirens alopurinola i oksipurinola značajno je smanjen u bolesnika sa slabom funkcijom bubrega što rezultira višim razinama u plazmi tijekom kronične terapije. Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega, čije su vrijednosti klirensa kreatinina nosile između 10 i 20 ml/min, pokazali su koncentracije oksipurinola u plazmi od približno 30 mg/litri nakon produljenog liječenja dozom od 300 mg alopurinola dnevno. To je približno koncentracija koja bi se postigla dozama od 600 mg/dan u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Stoga je potrebno smanjiti dozu alopurinola u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

Nakon primjene jednokratne doze lesinurada u dozi od 400 mg u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre, vrijednost C_{max} lesinurada bila je usporediva, dok je vrijednost AUC lesinurada bila 7% odnosno 33% veća u usporedbi s osobama s normalnom funkcijom jetre. Nema kliničkog iskustva u bolesnika s teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre.

Spori CYP2C9 metabolizatori

Otprilike polovica oralne doze lesinurada se izlučuje metabolizmom putem CYP2C9. Učinak CYP2C9 genotipa na farmakokinetiku lesinurada ispitivan je u 8 zdravih ispitanika i 59 bolesnika s gihtom, nakon doziranja lesinurada jedanput dnevno u dozama od 200 mg do 600 mg, uz odsutnost ili prisutnost inhibitora ksantin oksidaze. Pri dozi od 400 mg, kada se uspoređuje s brzim CYP2C9 metabolizatorima (CYP2C9 *1/*1 [N = 41]), opažena je povišena izloženost lesinuradu u intermedijarnih CYP2C9 metabolizatora (CYP2C9 *1/*3 [N = 4], povećanje AUC od otprilike 22%) te u sporih CYP2C9 metabolizatora (CYP2C9 *3/*3 [N = 1], povećanje AUC od otprilike 111%) praćena povećanim izlučivanjem lesinurada putem bubrega. Međutim, pojedinačne vrijednosti bile su dobroano unutar raspona opaženog u brzim metabolizatorima.

Duzallo je potrebno s oprezom primijeniti u bolesnika za koje je poznato ili se sumnja da su spori CYP2C9 metabolizatori, s obzirom na prethodnu anamnezu ili iskustvo s drugim supstratima CYP2C9 (vidjeti dio 4.4).

Ostale posebne populacije

S obzirom na analizu populacijske farmakokinetike, ne postoji klinički značajan utjecaj dobi, spola, rase ili etničke pripadnosti na farmakokinetiku lesinurada. Na temelju simulacija farmakokinetičkog modeliranja, predviđa se da će u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega i smanjenom aktivnosti CYP2C9 (istodobna primjena inhibitora CYP2C9 ili je osoba spori CYP2C9 metabolizator) biti prisutno povećanje vrijednosti AUC od približno 200%, u usporedbi s normalnom funkcijom bubrega i nepromijenjenom aktivnosti CYP2C9.

Farmakokinetika u starijih bolesnika

Promjene u farmakokinetici alopurinola nisu vjerojatne, osim u slučaju oslabljene funkcija bubrega (vidjeti dio 5.2 oštećenje funkcije bubrega).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Lesinurad

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Alopurinol

U ispitivanjima na životinjama dugotrajna primjena visokih doza alopurinola rezultirala je stvaranjem precipitata ksantina, koji je doveo do promjena u mokraćnom sustavu.

Dosad provedena *in vitro* i *in vivo* ispitivanja nisu pokazala mutageni i kancerogeni potencijal.

Ispitivanje u miševa koji su primili intraperitonealne doze od 50 ili 100 mg/kg na 10. ili 13. dan gestacije, rezultiralo je fetalnim poremećajima, međutim, u sličnom ispitivanju na štakorima s dozom od 120 mg/kg na 12. dan gestacije nisu opaženi poremećaji.

Opsežna ispitivanja visokih oralnih doza alopurinola na miševima do 100 mg/kg/dan, štakorima do 200 mg/kg/dan i kunićima do 150 mg/kg/dan tijekom 8. do 16. dana gestacije nisu proizvela teratogene učinke.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

hidroksipropilceluloza
mikrokristalična celuloza
laktoza hidrat
krosповidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

hipromeloza
titanijev dioksid (E171)
triacetin

željezov oksid žuti (E172)
željezov oksid crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Neprozirni (PVC/PVdC/aluminij) blister.
Veličine pakiranja od 10, 30 ili 100 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1300/001
EU/1/18/1300/002
EU/1/18/1300/003
EU/1/18/1300/004
EU/1/18/1300/005
EU/1/18/1300/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTAŃE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI OGRANIČENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

Lijek koji više nije odobren

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 1. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetkom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA za 10, 30 i 100 filmom obloženih tableta

1. NAZIV LIJEKA

Duzallo 200 mg/200 mg filmom obložene tablete
alopurinol/lesinurad

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg alopurinola i 200 mg lesinurada

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1300/001	30 filmom obloženih tableta
EU/1/18/1300/002	100 filmom obloženih tableta
EU/1/18/1300/005	10 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

duzallo 200 mg/200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Duzallo 200 mg/200 mg filmom obložene tablete
alopurinol/lesinurad

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Grünenthal GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA za 10, 30 i 100 filmom obloženih tableta

1. NAZIV LIJEKA

Duzallo 300 mg/200 mg filmom obložene tablete
alopurinol/lesinurad

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg alopurinola i 200 mg lesinurada

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži laktozu. Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

10 filmom obloženih tableta
30 filmom obloženih tableta
100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/18/1300/003	30 filmom obloženih tableta
EU/1/18/1300/004	100 filmom obloženih tableta
EU/1/18/1300/006	10 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Serijski broj

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLE PISMU

duzallo 300 mg/200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Duzallo 300 mg/200 mg filmom obložene tablete
alopurinol/lesinurad

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Grünenthal GmbH

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Lijek koji više nije odobren

B. UPUTA O LIJEKU

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Duzallo 200 mg / 200 mg filmom obložene tablete alopurinol/lesinurad

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Duzallo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Duzallo
3. Kako uzimati Duzallo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Duzallo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Duzallo i za što se koristi

Duzallo sadrži djelatne tvari alopurinol i lesinurad. Primjenjuje se za liječenje gihta u odraslih bolesnika ako alopurinol koji uzimate samostalno ne kontrolira Vaš giht. Giht je vrsta artritisa uzrokovana nakupljanjem kristala mokraćne kiseline u zglobovima. Snižanjem količine mokraćne kiseline u krvi, Duzallo zaustavlja to nakupljanje i može spriječiti daljnje oštećenje zglobova.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Duzallo

Nemojte uzimati Duzallo:

- ako ste alergični na alopurinol, lesinurad ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate sindrom lize tumora – brzi raspad stanica raka koji može uzrokovati visoke razine mokraćne kiseline
- ako imate Lesch-Nyhanov sindrom – rijetku nasljednu bolest koja počinje u djetinjstvu kada postoji previše mokraćne kiseline u krvi
- ako Vaši bubrezi rade jako slabo ili imate završni stadij bolesti bubrega (kada bubrezi više ne rade dovoljno dobro za odgovaranje na potrebe tijela)
- ako Vam je transplantiran bubreg
- ako ste na dijalizi bubrega.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Duzallo:

- ako imate ili ste imali zatajenje srca ili druge probleme sa srcem
- ako se Vaš giht pogorša
- Neke osobe mogu imati više napadaja gihta (iznenadna ili jaka bol i oticanje zglobova) kada počnu primjenjivati Duzallo te tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci liječenja. Ako se to

dogodi, nastavite uzimati Duzallo i obratite se svom liječniku ili ljekarniku. Ovaj lijek i dalje djeluje kako bi smanjio razinu mokraćne kiseline. S vremenom će se Vaši napadaji gihta rjeđe pojavljivati ako nastavite uzimati Duzallo kako Vam je savjetovao Vaš liječnik. Vaš liječnik će Vam možda dati druge lijekove za sprječavanje ili liječenje simptoma napadaja gihta i reći će Vam koliko dugo trebate uzimati te druge lijekove.

- ako imate poremećaje štitnjače

Osip i kožni simptomi

Ozbiljni kožni osipi (sindrom preosjetljivosti, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) pojavili su se u bolesnika koji uzimaju alopurinol. Osip može uključivati vrijed u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima te konjunktivitis (crvene i otečene oči). Ti ozbiljni kožni osipi često dolaze nakon simptoma nalik gripi poput vrućice, glavobolje, boli u tijelu. Osip može prekriti velike dijelove tijela uz stvaranje mjehurića i ljuštenje kože. Te ozbiljne kožne reakcije mogu biti češće u:

- osoba Han kineskog, Thai ili korejskog porijekla
- osoba koje imaju probleme s bubrezima i u isto vrijeme uzimaju ovaj lijek i diuretik (lijek koji povećava stvaranje mokraće)

Ako dobijete osip ili bilo koji od tih kožnih simptoma, **odmah prestanite uzimati ovaj lijek i obratite se svom liječniku.**

Problemi s bubrezima

Duzallo može uzrokovati ozbiljne probleme s bubrezima (vidjeti dio 4). Vaš liječnik provjeriti koliko dobro rade Vaši bubrezi prije početka liječenja lijekom Duzallo i tijekom liječenja lijekom Duzallo. Vaš liječnik može prekinuti primjenu lijeka Duzallo ako krvne pretrage ukažu na promjene u radu Vaših bubrega ili ako imate simptome problema s bubrezima. Vaš liječnik Vam može reći da ponovno počnete uzimati Duzallo kada se poboljša stanje Vaših bubrega.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena lijeka Duzallo u djece i adolescenta mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Duzallo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je potrebno jer Duzallo može utjecati na način na koji neki lijekovi djeluju. Također, neki drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji Duzallo djeluje.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- acetilsalicilatnu kiselinu – za ublažavanje vrućice i bolova u dozama većim od 325 mg dnevno
- lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka poput ACE inhibitora, tableta za mokrenje (diuretici - lijekovi koji povećavaju stvaranje mokraće) i blokatore kalcijevih kanala, npr. amlodipin
- lijekove za liječenje visokih razina kolesterola, npr. simvastatin
- flukonazol – za liječenje gljivičnih infekcija
- amiodaron – za liječenje problema sa srčanim ritmom
- valproatnu kiselinu, valpromid, fenitoin ili karbamazepin – radi sprječavanja napadaja, poremećaja raspoloženja i migrena
- bupropion – za liječenje depresije ili kao pomoć u prestanku pušenja
- sildenafil – za liječenje erektilnih problema u muškaraca
- kontraceptive – koriste se za sprječavanje trudnoće, uključujući oralnu kontracepciju (poput „pilule“), injekcije, naljepke (flastere) i implantate
- kumarinske antikoagulanse – radi sprječavanja i liječenja krvnih ugrušaka
- antibiotike poput ampicilina ili amoksicilina
- lijekove za liječenje SIDA-e/HIV-a npr. didanozin, efavirenz
- klorpropamid, primjenjuje se za liječenje dijabetesa
- teofilin, primjenjuje se za liječenje otežanog disanja
- lijekove koji se primjenjuju za smanjenje imunološkog odgovora (imunosupresivi), npr. ciklosporin, azatioprin
- vidarabin, primjenjuje se za liječenje herpesa ili vodenih kozica

- citostatike (npr. ciklofosamid, doksorubicin, bleomicin, prokarbazin, alkilirajuće tvari, merkaptopurin), primjenjuju se za liječenje raka ili reumatskih bolesti
- aluminijev hidroksid, primjenjuje se za liječenje žgaravice i kiseline u želucu (nužno je da ostavite interval od najmanje 3 sata između uzimanja tih dvaju lijekova)

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Duzallo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Duzallo kada ste trudni. Obratite se svom liječniku za savjet.

Ne preporučuje se primjena lijeka Duzallo tijekom dojenja, jer alopurinol prolazi u majčino mlijeko.

Hormonska kontracepcija (to uključuje oralne, injekcijske, transdermalne oblike i implantate) može biti nepouzdana kada se u isto vrijeme uzima Duzallo. Potrebno je razmotriti zamjenske metode kontracepcije. Obratite se svom liječniku za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zbog primjene lijeka Duzallo možete se osjećati pospano, ošamućeno ili nestabilno. Nemojte voziti ili upravljati strojevima ako se tako osjećate.

Duzallo sadrži laktozu

Duzallo tablete sadrže laktozu (vrsta šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Duzallo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Odabir jačine doze lijeka Duzallo ovisi o dozi alopurinola koji već uzima kao pojedinačna(e) tableta(e), a o odabiru će odlučiti Vaš liječnik. Vaš liječnik će Vam reći jesu li dodatne doze alopurinola i dalje potrebne.

Duzallo je tableta koja se uzima kroz usta. Preporučena doza je 1 tableta jedanput dnevno ujutro.

Nemojte uzeti više od 1 tablete dnevno.

Progutajte cijelu tabletu s vodom nakon doručka ujutro. Tijekom dana pijte puno vode radi smanjenja rizika od bubrežnih kamenaca.

Ako uzmete više lijeka Duzallo nego što ste trebali

Ako uzmete više ovog lijeka nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika ili otidite u najbližu bolnicu. Možda ćete osjećati mučninu ili povraćati, osjećati omaglicu ili imati proljev.

Ako ste zaboravili uzeti Duzallo

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Pričekajte i uzmite svoju sljedeću dozu lijeka Duzallo sljedećeg jutra.

Ako prestanete uzimati Duzallo

Nemojte prestati uzimati Duzallo bez savjeta Vašeg liječnika, čak i ako se osjećate bolje. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Problemi s bubrežima

Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, **prestanite uzimati Duzallo i odmah posjetite liječnika**, jer to mogu biti znakovi problema s Vašim bubrežima – možda Vam je potrebno hitno medicinsko liječenje.

Znakovi mogu uključivati:

Manje često – mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- bol u slabinama (ispod rebara i iznad zdjelične kosti),
- mučnina,
- povraćanje,
- promjene mokrenja ili poteškoće s mokrenjem,
- osjećaj umora ili loše osjećanje ili gubitak apetita.

Preosjetljivost

Ako imate reakciju preosjetljivosti (alergijsku reakciju), **prestanite uzimati Duzallo i odmah posjetite liječnika**.

Znakovi mogu uključivati:

Manje često – mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- ljuštenje kože, plikove na koži ili mjehuriće na usnicama ili usnama
- vrlo rijetko znakovi mogu uključivati iznenadno piskanje, kopršanje ili stezanje u prsnoj koži i kolabiranje.
- vrućicu, kožni osip, bol u zglobovima i poremećene funkcije pretraga krvi i funkcije jetre (to mogu biti znakovi poremećaja višeorganske preosjetljivosti).

Rijetko – mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- kožni osipi potencijalno opasni po život (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) koji se prvo javljaju na trupu u obliku crvenkastih točaka ili kružnih mrlja koje često u sredini imaju mjehurić. Dodatni znakovi koji se moraju pratiti uključuju:
 - o vrijedove u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima te konjunktivitis (crvene i otečene oči)
 - o rasprostranjene mjehuriće ili ljuštenje kože
 - o simptome nalik gripu

Vrlo rijetko – mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba

- oticanje usnica, jezika, lica, grla, otežano gutanje ili disanje ili koža koja svrbi sa crvenim uzdignućima (opsternjača (angioedem))
- Duzallo može uticati na Vašu krv, što može uzrokovati lakše nastajanje modrica od uobičajenog ili možete dobiti upalu grla ili druge znakove infekcije. Ti se učinci obično javljaju u osoba koje imaju problema s jetrom ili bubrežima (agranulocitoza).

Druge nuspojave

Često – mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- povećana razina hormona u krvi koji stimulira štitnjaču,
- gripa,
- glavobolja,
- krvne pretrage koje pokazuju povišeni kreatinin (što može biti znak problema s bubrežima),
- žgaravica (vraćanje kiseline),
- kožni osip.

Manje često – mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- bubrežni kamenci,
- bubreg prestaje pravilno raditi,

- kožne reakcije, uključujući crvenilo, svrbež kože, osip s uzdignućima na koži (koprivnjača) i kožni osip nakon izlaganja suncu,
- dehidracija (gubitak prevelike količine tekućine iz tijela),
- mučnina ili povraćanje,
- proljev,
- poremećene vrijednosti pretraga jetre.

Rijetko – mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- poremećaj jetre (hepatitis).

Vrlo rijetko – mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba

- bol u prsnoj koži, spori otkucaji srca, visoki krvni tlak ili nizak puls,
- povraćanje krvi (opetovana hematemiza), prisutnost viška masti u stolici (steatoreja),
- upala sluznica u ustima (stomatitis), promijenjena učestalost stolice (promijenjeno pražnjenje crijeva),
- gubitak ili promjena boje kose,
- poremećeni metabolizam glukoze (dijabetes, Vaš liječnik će Vam možda izmjeriti razinu šećera u krvi radi provjere događaju li se te promjene),
- visoke razine kolesterola u Vašoj krvi (hiperlipidemija),
- depresija,
- koma,
- slabost, utrnulost, nestabilnost na nogama, nemogućnost pokretanja mišića (paraliza) ili gubitak svijesti,
- nemogućnost kontroliranja mišićnih pokreta (ataksija),
- osjećaj trnaca, golicanja, bockanja ili peckanja u koži (parestezija),
- glavobolja, omaglica, omamljenost ili poremećaj Vašeg vida,
- zamućenost oka (katarakta),
- promjena okusa,
- krv u Vašoj mokraći (hematurija),
- muška neplodnost ili erektilna disfunkcija,
- povećanje grudi u muškaraca i žena,
- nakupljanje tekućine koje dovodi do oticanja (edema) naročito u Vašim gležnjevima,
- bolovi u mišićima,
- bolni gnojni čir na koži,
- oštećenje živaca koje može uzrokovati utrnulost, bol i slabost.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Duzallo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili foliji blistera iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Duzallo sadrži

Djelatne tvari su alopurinol i lesinurad.

Jedna Duzallo 200 mg / 200 mg filmom obložena tableta sadrži 200 mg alopurinola i 200 mg lesinurada.

Drugi sastojci su:

- jezgra tablete: hidrokspiprilceluloza, mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, krosповidon, magnezijev stearat
- film-ovojnica: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), triacetin, željezov oksid žuti (E172), željezov oksid crveni (E172)

Kako Duzallo izgleda i sadržaj pakiranja

Duzallo 200 mg/200 mg filmom obložene tablete su blijedo ružičaste, duguljaste tablete i imaju utisnutu oznaku "LES200" i "ALO200" s jedne strane.

Duzallo 200 mg / 200 mg tablete dostupne su u blister pakiranjima od 10, 30 i 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Grünenthal GmbH

Zieglerstraße 6

52078 Aachen

Njemačka

Lijek koji više nije odobren

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Danmark

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

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Norge

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

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Österreich

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

España

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

France

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Italia

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Portugal

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

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

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

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Tel: + 46 (0)86434060

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Duzallo 300 mg / 200 mg filmom obložene tablete alopurinol/lesinurad

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Duzallo i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Duzallo
3. Kako uzimati Duzallo
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Duzallo
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Duzallo i za što se koristi

Duzallo sadrži djelatne tvari alopurinol i lesinurad. Primjenjuje se za liječenje gihta u odraslih bolesnika ako alopurinol koji uzimate samo, ne kontrolira Vaš giht. Giht je vrsta artritisa uzrokovana nakupljanjem kristala mokraćne kiseline u zglobovima. Snižanjem količine mokraćne kiseline u krvi, Duzallo zaustavlja to nakupljanje i može spriječiti daljnje oštećenje zglobova.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Duzallo

Nemojte uzimati Duzallo:

- ako ste alergični na alopurinol, lesinurad ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6)
- ako imate sindrom lize tumora – brzi raspad stanica raka koji može uzrokovati visoke razine mokraćne kiseline
- ako imate Lesch-Nyhanov sindrom – rijetku nasljednu bolest koja počinje u djetinjstvu kada postoji previše mokraćne kiseline u krvi
- ako Vaši bubrezi rade jako slabo ili imate završni stadij bolesti bubrega (kada bubrezi više ne rade dovoljno dobro za odgovaranje na potrebe tijela)
- ako Vam je transplantiran bubreg
- ako ste na dijalizi bubrega.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Duzallo:

- ako imate ili ste imali zatajenje srca ili druge probleme sa srcem
- ako se Vaš giht pogorša
- Neke osobe mogu imati više napadaja gihta (iznenadna ili jaka bol i oticanje zglobova) kada počnu primjenjivati Duzallo te tijekom prvih nekoliko tjedana ili mjeseci liječenja. Ako se to

dogodi, nastavite uzimati Duzallo i obratite se svom liječniku ili ljekarniku. Ovaj lijek i dalje djeluje kako bi smanjio razinu mokraćne kiseline. S vremenom će se Vaši napadaji gihta rjeđe pojavljivati ako nastavite uzimati Duzallo kako Vam je savjetovao Vaš liječnik. Vaš liječnik će Vam možda dati druge lijekove za sprječavanje ili liječenje simptoma napadaja gihta i reći će Vam koliko dugo trebate uzimati te druge lijekove.

- ako imate poremećaje štitnjače

Osip i kožni simptomi

Ozbiljni kožni osipi (sindrom preosjetljivosti, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) pojavili su se u bolesnika koji uzimaju alopurinol. Osip može uključivati vrijed u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima te konjunktivitis (crvene i otečene oči). Ti ozbiljni kožni osipi često dolaze nakon simptoma nalik gripi poput vrućice, glavobolje, boli u tijelu. Osip može prekriti velike dijelove tijela uz stvaranje mjehurića i ljuštenje kože. Te ozbiljne kožne reakcije mogu biti češće u:

- osoba Han kineskog, Thai ili korejskog porijekla
- osoba koje imaju probleme s bubrezima i u isto vrijeme uzimaju ovaj lijek i diuretik (lijek koji povećava stvaranje mokraće)

Ako dobijete osip ili bilo koji od tih kožnih simptoma, **odmah prestanite uzimati ovaj lijek i obratite se svom liječniku.**

Problemi s bubrezima

Duzallo može uzrokovati ozbiljne probleme s bubrezima (vidjeti dio 4). Vaš liječnik provjeriti koliko dobro rade Vaši bubrezi prije početka liječenja lijekom Duzallo i tijekom liječenja lijekom Duzallo. Vaš liječnik može prekinuti primjenu lijeka Duzallo ako krvne pretrage ukažu na promjene u radu Vaših bubrega ili ako imate simptome problema s bubrezima. Vaš liječnik Vam može reći da ponovno počnete uzimati Duzallo kada se poboljša stanje Vaših bubrega.

Djeca i adolescenti

Ne preporučuje se primjena lijeka Duzallo u djece i adolescenta mlađih od 18 godina.

Drugi lijekovi i Duzallo

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To je potrebno jer Duzallo može utjecati na način na koji neki lijekovi djeluju. Također, neki drugi lijekovi mogu utjecati na način na koji Duzallo djeluje.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- acetilsalicilatnu kiselinu – za ublažavanje vrućice i bolova u dozama većim od 325 mg dnevno
- lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka poput ACE inhibitora, tableta za mokrenje (diuretici - lijekovi koji povećavaju stvaranje mokraće) i blokatore kalcijevih kanala, npr. amlodipin
- lijekove za liječenje visokih razina kolesterola, npr. simvastatin
- flukonazol – za liječenje gljivičnih infekcija
- amiodaron – za liječenje problema sa srčanim ritmom
- valproatnu kiselinu, valpromid, fenitoin ili karbamazepin – radi sprječavanja napadaja, poremećaja raspoloženja i migrena
- bupropion – za liječenje depresije ili kao pomoć u prestanku pušenja
- sildenafil – za liječenje erektilnih problema u muškaraca
- kontraceptive – koriste se za sprječavanje trudnoće, uključujući oralnu kontracepciju (poput „pilule“), injekcije, naljepke (flastere) i implantate
- kumarinske antikoagulanse – radi sprječavanja i liječenja krvnih ugrušaka
- antibiotike poput ampicilina ili amoksicilina
- lijekove za liječenje SIDA-e/HIV-a npr. didanozin, efavirenz
- klorpropamid, primjenjuje se za liječenje dijabetesa
- teofilin, primjenjuje se za liječenje otežanog disanja
- lijekove koji se primjenjuju za smanjenje imunološkog odgovora (imunosupresivi), npr. ciklosporin, azatioprin
- vidarabin, primjenjuje se za liječenje herpesa ili vodenih kozica

- citostatike (npr. ciklofosamid, doksorubicin, bleomicin, prokarbazin, alkilirajuće tvari, merkaptopurin), primjenjuju se za liječenje raka ili reumatskih bolesti
- aluminijev hidroksid, primjenjuje se za liječenje žgaravice i kiseline u želucu (nužno je da ostavite interval od najmanje 3 sata između uzimanja tih dvaju lijekova)

Ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Duzallo.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Duzallo kada ste trudni. Obratite se svom liječniku za savjet.

Ne preporučuje se primjena lijeka Duzallo tijekom dojenja, jer alopurinol prolazi u majčino mlijeko.

Hormonska kontracepcija (to uključuje oralne, injekcijske, transdermalne oblike i implantate) može biti nepouzdana kada se u isto vrijeme uzima Duzallo. Potrebno je razmotriti zamjenske metode kontracepcije. Obratite se svom liječniku za savjet.

Upravljanje vozilima i strojevima

Zbog primjene lijeka Duzallo možete se osjećati pospano, ošamućeno ili nestabilno. Nemojte voziti ili upravljati strojevima ako se tako osjećate.

Duzallo sadrži laktozu

Duzallo tablete sadrže laktozu (vrsta šećera). Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

3. Kako uzimati Duzallo

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Odabir jačine doze lijeka Duzallo ovisi o dozi alopurinola koju već uzima kao pojedinačna(e) tableta(e), a o odabiru će odlučiti Vaš liječnik. Vaš liječnik će Vam reći jesu li dodatne doze alopurinola i dalje potrebne.

Duzallo je tableta koja se uzima kroz usta. Preporučena doza je 1 tableta jedanput dnevno ujutro.

Nemojte uzeti više od 1 tablete dnevno.

Progutajte cijelu tabletu s vodom nakon doručka ujutro. Tijekom dana pijte puno vode radi smanjenja rizika od bubrežnih kamenaca.

Ako uzmete više lijeka Duzallo nego što ste trebali

Ako uzmete više ovog lijeka nego što ste trebali, odmah obavijestite svog liječnika ili otidite u najbližu bolnicu. Možda ćete osjećati mučninu ili povraćati, osjećati omaglicu ili imati proljev.

Ako ste zaboravili uzeti Duzallo

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu. Pričekajte i uzmite svoju sljedeću dozu lijeka Duzallo sljedećeg jutra.

Ako prestanete uzimati Duzallo

Nemojte prestati uzimati Duzallo bez savjeta Vašeg liječnika, čak i ako se osjećate bolje. U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Problemi s bubrežima

Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, **prestanite uzimati Duzallo i odmah posjetite liječnika**, jer to mogu biti znakovi problema s Vašim bubrežima – možda Vam je potrebno hitno medicinsko liječenje.

Znakovi mogu uključivati:

Manje često – mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- bol u slabinama (ispod rebara i iznad zdjelične kosti),
- mučnina,
- povraćanje,
- promjene mokrenja ili poteškoće s mokrenjem,
- osjećaj umora ili loše osjećanje ili gubitak apetita.

Preosjetljivost

Ako imate reakciju preosjetljivosti (alergijsku reakciju), **prestanite uzimati Duzallo i odmah posjetite liječnika**.

Znakovi mogu uključivati:

Manje često – mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- ljuštenje kože, plikove na koži ili mjehuriće na usnicama ili usnama
- vrlo rijetko znakovi mogu uključivati iznenadno piskanje, kopršanje ili stezanje u prsnom košu i kolabiranje.
- vrućicu, kožni osip, bol u zglobovima i poremećene funkcije pretraga krvi i funkcije jetre (to mogu biti znakovi poremećaja višeorganske preosjetljivosti).

Rijetko – mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- kožni osipi potencijalno opasni po život (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) koji se prvo javljaju na trupu u obliku crvenkastih točaka ili kružnih mrlja koje često u sredini imaju mjehurić. Dodatni znakovi koji se moraju pratiti uključuju:
 - o vriedove u ustima, grlu, nosu, na spolnim organima te konjunktivitis (crvene i otečene oči)
 - o rasprostranjene mjehuriće ili ljuštenje kože
 - o simptome nalik gripu

Vrlo rijetko – mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba

- oticanje usnica, jezika, lica, grla, otežano gutanje ili disanje ili koža koja svrbi sa crvenim uzdignućima (opsternjača (angioedem))
- Duzallo može uticati na Vašu krv, što može uzrokovati lakše nastajanje modrica od uobičajenog ili možete dobiti upalu grla ili druge znakove infekcije. Ti se učinci obično javljaju u osoba koje imaju problema s jetrom ili bubrežima (agranulocitoza).

Druge nuspojave

Često – mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- povećana razina hormona u krvi koji stimulira štitnjaču,
- gripa,
- glavobolja,
- krvne pretrage koje pokazuju povišeni kreatinin (što može biti znak problema s bubrežima),
- žgaravica (vraćanje kiseline),
- kožni osip.

Manje često – mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- bubrežni kamenci,
- bubrež prestaje pravilno raditi,

- kožne reakcije, uključujući crvenilo, svrbež kože, osip s uzdignućima na koži (koprivnjača) i kožni osip nakon izlaganja suncu,
- dehidracija (gubitak prevelike količine tekućine iz tijela),
- mučnina ili povraćanje,
- proljev,
- poremećene vrijednosti pretraga jetre.

Rijetko – mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- poremećaj jetre (hepatitis).

Vrlo rijetko – mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba

- bol u prsnoj koži, spori otkucaji srca, visoki krvni tlak ili nizak puls,
- povraćanje krvi (opetovana hematemiza), prisutnost viška masti u stolici (steatoreja),
- upala sluznica u ustima (stomatitis), promijenjena učestalost stolice (promijenjeno pražnjenje crijeva),
- gubitak ili promjena boje kose,
- poremećeni metabolizam glukoze (dijabetes, Vaš liječnik će Vam možda izmjeriti razinu šećera u krvi radi provjere događaju li se te promjene),
- visoke razine kolesterola u Vašoj krvi (hiperlipidemija),
- depresija,
- koma,
- slabost, utrnulost, nestabilnost na nogama, nemogućnost pokretanja mišića (paraliza) ili gubitak svijesti,
- nemogućnost kontroliranja mišićnih pokreta (ataksija),
- osjećaj trnaca, golicanja, bockanja ili peckanja u koži (parestezija),
- glavobolja, omaglica, omamljenost ili poremećaj Vašeg vida,
- zamućenost oka (katarakta),
- promjena okusa,
- krv u Vašoj mokraći (hematurija),
- muška neplodnost ili erektilna disfunkcija,
- povećanje grudi u muškaraca i žena,
- nakupljanje tekućine koje dovodi do oticanja (edema) naročito u Vašim gležnjevima,
- bolovi u mišićima,
- bolni gnojni čir na koži,
- oštećenje živaca koje može uzrokovati utrnulost, bol i slabost.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Duzallo

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“ ili foliji blistera iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Duzallo sadrži

Djelatne tvari su alopurinol i lesinurad.

Jedna Duzallo 300 mg / 200 mg filmom obložena tableta sadrži 300 mg alopurinola i 200 mg lesinurada.

Drugi sastojci su:

- jezgra tablete: hidrokspipropilceluloza, mikrokristalična celuloza, laktoza hidrat, krosповidon, magnezijev stearat
- film-ovojnica: hipromeloza, titanijev dioksid (E171), triacetin, željezov oksid žuti (E172), željezov oksid crveni (E172)

Kako Duzallo izgleda i sadržaj pakiranja

Duzallo 300 mg/200 mg filmom obložene tablete su blijedo ružičaste, duguljaste tablete i imaju utisnutu oznaku "LES200" i "ALO300" s jedne strane.

Duzallo 300 mg / 200 mg tablete dostupne su u blister pakiranjima od 10, 30 i 100 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Grünenthal GmbH

Zieglerstraße 6

52078 Aachen

Njemačka

Lijek koji više nije odobren

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Danmark

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

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Norge

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

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Österreich

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

España

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

France

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Italia

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Portugal

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

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

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

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Tel: + 46 (0)86434060

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.