

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI UTIRÁSZ

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Duzallo 200 mg/200 mg filmtabletta

Duzallo 300 mg/200 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Duzallo 200 mg/200 mg filmtabletta

200 mg allopurinol és 200 mg lezinurad filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

102,6 mg laktóz filmtablettánként (monohidrát formájában).

Duzallo 300 mg/200 mg filmtabletta

300 mg allopurinol és 200 mg lezinurad filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag:

128,3 mg laktóz filmtablettánként (monohidrát formájában).

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Duzallo 200 mg/200 mg filmtabletta

Halvány rózsaszínű, hosszúkás, 7 x 17 mm méretű filmtabletta.

A filmtabletta egyik oldalán „LES200” és „ALO200” bevésés van.

Duzallo 300 mg/200 mg filmtabletta

Narancssárga és kissé barnás színű, hosszúkás, 8 x 19 mm méretű filmtabletta.

A filmtabletta egyik oldalán „LES200” és „ALO300” bevésés van.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Duzallo hyperuricaemia kezelésére javallott olyan köszvényes felnőtt betegeknél, akiknél az önmagában adott allopurinol megfelelő dózisával nem érték el a kitűzött szérumszénvegyület szintet.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az allopurinol megfelelő dózisának titrálását el kell végezni, mielőtt a betegnél Duzallo alkalmazásának váltanának.

A Duzallo választandó hatáserőssége az önálló tabletta formájában alkalmazott allopurinol dózistól függ.

Az ajánlott adag egy tabletta Duzallo (200 mg/200 mg vagy 300 mg/200 mg) naponta egyszer. Ez egyben a Duzallo maximális napi dózisa is (lásd 4.4 pont).

Azoknál a betegeknél, akiket aktuálisan 300 mg-ot meghaladó allopurinol-dózissal kezelnek, a Duzallo 200 mg/200 mg-os vagy 300 mg/200 mg-os hatáserősségére lehet váltani, és kiegészítő allopurinol-kezelést kell kapniuk, hogy a Duzallo-ra történt váltás előtt alkalmazott allopurinol összdózist lefedjék.

A betegeket figyelmeztetni kell arra, hogy maradjanak kellően hidratáltak.

Tájékoztatni kell a betegeket, hogy ezeknek az utasításoknak a figyelmen kívül hagyása növelheti a renális események kockázatát (lásd 4.4 pont).

A szérumszénvegyület célértéke kevesebb mint 6 mg/dl (360 µmol/l). A tophusos vagy tartós tünetekkel bíró betegeknél a célérték kevesebb mint 5 mg/dl (300 µmol/l). A szérumszénvegyület célértékének elérése 4 hét elteltével vizsgálható, és megfontolható a kezelés módosítása a szérumszénvegyület célértékének elérése érdekében. A köszvény fellángolásának prophylaxisa megfontolandó (lásd 4.4 pont).

Speciális populációk

Idősek (≥ 65 év)

Az életkor alapján a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont), ugyanakkor idős betegeknél nagyobb a csökkent vesefunkció valószínűsége (lásd a vesekárosodásra vonatkozó adagolási javaslatokat). A nagyon idős (≥ 75 éves) betegekkel korlátozottak a tapasztalatok.

Vesekárosodás

A Duzallo alkalmazása súlyosan beszűkült veseműködésű (CrCL kevesebb mint 30 ml/perc), végstádiumú vesebetegségben szenvedő, dializált vagy vesetranszplantált betegeknél ellenjavallt (lásd 4.3 és 4.4 pont). Hatásmechanizmusa alapján előfordulhat, hogy a lezinurad nem hatásos ezeknél a betegeknél (lásd 5.1 pont).

A Duzallo-t óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknek a CrCL-értéke 30 ml/perc és kevesebb mint 45 ml/perc közé esik (lezinuraddal szerzett tapasztalat korlátozott olyan betegeknél, akiknek a számított kreatinin-clearance (eCrCL)-értéke kevesebb mint 45 ml/perc).

Májkárosodás

Az enyhén vagy közepes mértékben beszűkült májműködésű betegeknél (Child-Pugh A és B stádium) a dózis módosítása nem szükséges (lásd 5.2 pont). A Duzallo-t súlyosan beszűkült májműködésű betegeknél nem vizsgálták, ezért a Duzallo esetében az adagolásra vonatkozó javaslat nem adható.

Gyermekek és serdülők

A Duzallo biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Duzallo-t reggel kell bevenni, étkezés közben, vízzel.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagaival vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A tumor lízis szindróma vagy Lesch-Nyhan szindróma.

Súlyosan beszűkült veseműködés (CrCL kevesebb mint 30 ml/perc), végstádiumú vesebetegség, vesetranszplantált vagy dialízisben részesülő betegek (lásd 4.2 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Már meglévő cardiovascularis betegségek

A Duzallo nem javasolt olyan betegeknek, akik instabil anginában, a New York Heart Association (NYHA) szerinti III. vagy IV. stádiumú szívelégtelenségben, nem beállított hypertóniában szenvednek, vagy akik az elmúlt 12 hónap során myocardialis infarctuson, stroke-on vagy mélyvénás thrombosison estek át, mivel a lezinuraddal kapcsolatban elegendően mennyiségű információ áll rendelkezésre. A stabil állapotú cardiovascularis betegek esetén az előny/kockázat arányt minden egyes betegnél folyamatosan értékelni kell, figyelembe véve a húgysavszintcsökkentéssel járó előnyöket a cardialis kockázat emelkedésével szemben (lásd 4.8 pont).

Renalis események

Az allopurinollal kombinált 200 mg lezinurad-kezelés az emelkedett szérum kreatininszint nagyobb előfordulási gyakoriságával járt, ami a fokozottabb renalis húgysav-excretióval függ össze. A Duzallo alkalmazásának megkezdése után a vesefunkcióval összefüggő mellékhatások jelentkezhetnek (lásd 4.8 pont).

A vesefunkciót a Duzallo elkezdése előtt meg kell vizsgálni, majd azt követően rendszeres időközönként (pl. évente 4 alkalommal) ellenőrizni kell klinikai szempontok, például a kiindulási vesefunkció, a volumen-deplécio, a kísérőbetegségek vagy az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek alapján. Azoknál a betegeket, akiknek a szérum kreatininszintje a kezelés előtti érték több mint 1,5-szeresen emelkedik, szorosan monitorozni kell. A Duzallo alkalmazását meg kell szakítani, ha a szérum kreatininszint a kezelés előtti érték kétszeresénél nagyobb mértékben emelkedett, vagy abban az esetben, ha a szérum kreatininszint abszolút értéke meghaladja a 4,0 mg/dl-t. Azoknál a betegeknél, akik olyan tünetekről – köztük deréktáji fájdalomról, hányingerről vagy hányásról – számolnak be, amelyek akut húgysav nephropathiát jelezhetnek, a kezelést meg kell szakítani, és a szérum kreatininszintet azonnal meg kell mérni. A Duzallo-t csak akkor szabad újra elkezdeni, ha van más magyarázat a szérum kreatininszint eltéréseire.

A CYP2C9-genotípus hatása

Az ismertén gyenge CYP2C9 metabolizáló betegeket óvatosan kell kezelni, mivel a lezinurad okozta, vesével összefüggő mellékhatások potenciális kockázata fokozott lehet (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Túlérzékenységi szindróma, Stevens-Johnson-szindróma (SJS) és toxicus epidermalis necrolysis (TEN)

Az allopurinol okozta túlérzékenységi reakciók számos különféle módon megnyilvánulhatnak, például maculopapularis kiütés, túlérzékenységi szindróma (más néven DRESS) és SJS/TEN formájában. A gyógyszer túlérzékenységi szindrómában és SJS-ban/TEN-ben szenvedő betegeknél nem szabad újra alkalmazni. Kortikoszteroidok hasznosak lehetnek a túlérzékenységi bőrreakciók kezelésére.

A Duzallo, és minden további allopurinol-dózis alkalmazását az allopurinol-indukált bőrkütes vagy allergiás reakcióra utaló egyéb tünet első megjelenésekor azonnal le kell állítani, és szükség szerint további orvosi ellátást kell biztosítani.

Csökkent veseműködésű, a Duzallo mellett egyidejűleg diuretikumokkal (különösen tiazidokkal) kezelt betegeknél fokozottabbak lehetnek az allopurinolra adott túlérzékenységi reakciók (lásd 4.2 és 4.8 pont).

HLA-B*5801-allél

Kimutatták, hogy a HLA-B*5801-allél allopurinol okozta túlérzékenységi szindróma és SJS/TEN kialakulásának kockázatával jár. A HLA-B*5801-allél gyakorisága erős változékonyságot mutat az etnikai populációk között: a han kínai populációban akár 20%-os, a thai populációban 8-15%-os, a koreai populációban körülbelül 12%-os, a japán vagy európai származású egyéneknek pedig 1-2%-os az előfordulása. Az allopurinol-kezelés megkezdése előtt a HLA-B*5801 előfordulásának szűrése megfontolandó a betegek azon alcsoportjaiban, amelyekben ezen allél magas prevalenciája ismert. Ezeknél a betegeknél a krónikus vesebetegség tovább növelheti a kockázatot. Amennyiben han kínai, thai vagy koreai felmenőkkel rendelkező betegek esetében nem áll rendelkezésre a HLA-B*5801 genotipizálás lehetősége, a terápia megkezdése előtt gondosan fel kell mérni az előnyöket, és mérlegelni kell, hogy felülmúlják-e a lehetséges magasabb kockázatokat. A genotipizálás alkalmazását más betegpopulációkban nem igazolták. Ha a beteg ismertén hordozza a HLA-B*5801-t, különösen, ha han kínai, thai vagy koreai származású, az allopurinol-kezelést nem szabad megkezdni, kivéve, ha más megfelelő terápiás lehetőség nem áll rendelkezésre, és az előnyök vélhetően meghaladják a kockázatokat. Fokozottabban oda kell figyelni a túlérzékenységi szindróma, illetve a SJS/TEN jeleire, és fel kell hívni a beteg figyelmét, hogy tünetek első megjelenésekor azonnal hagyja abba a kezelést.

SJS/TEN az etnikai származástól függetlenül HLA-B*5801-negatív betegeknél is előfordulhat.

Heveny köszvényes rohamok (a köszvény fellángolása)

A köszvény fellángolása előfordulhat a Duzallo-kezelés elkezdése után. Ez a szérum húgysavszintesökkenés következménye, ami az urát szöveti depozitumokból történő mobilizálódását eredményezi. A köszvény fellángolásának prophylaxisa megfontolandó (lásd 4.2 pont).

A Duzallo adása a köszvény fellángolása miatt nem kell abbahagyni. A köszvény fellángolását egyidejűleg, egyénre szabottan kell kezelni. A folyamatos Duzallo-kezelés csökkenti a köszvényes fellángolások gyakoriságát.

Húgysav vesekövek beékelődése

Az allopurinollal végzett megfelelő kezelés a vesemedencében található nagy méretű húgysavkövek feloldódásához vezethet, az ureterbe történő beékelődés kis kockázatával.

Pajzsmirigybetege

Egy nyílt elrendezésű kiterjesztett vizsgálatban emelkedett TSH-értékeket ($> 5,5 \mu\text{IU/ml}$) figyeltek meg allopurinollal végzett hosszú távú kezelésben részesülő betegek körében (5,8%). Amennyiben az allopurinolt megváltozott pajzsmirigyműködésű betegnél alkalmazzák, óvatosan kell eljárni.

Klinikailag jelentős kölcsönhatások más gyógyszerekkel

CYP3A-szubsztrátok

A lezinurad a CYP3A enyhe-közepesen erős induktora (lásd 4.5 pont). A lezinurad indukáló hatására a Duzallo-val történő, 2-3 hetes folyamatos egyidejű alkalmazás után számítani kell. Az érzékeny CYP3A-szubsztrát lipidszintcsökkentő gyógyszereket (például lovasztatint vagy szimvasztatint) vagy vérnyomáscsökkentő gyógyszereket (például amlodipint, felodipint vagy nifedipint) alkalmazó betegeknél a lipidszint és a vérnyomás kiegészítő monitorozása javasolt, mivel hatásosságuk csökkenhet (lásd 4.5 pont).

Hormonális fogamzásgátlók

Előfordulhat, hogy a hormonális fogamzásgátlók, beleértve a *per os*, az injektálható, transdermalis és implantálható formákat is, nem megbízhatók, amikor Duzallo-val alkalmazzák egyidejűleg. A fogamzóképes nőbetegeknek kiegészítő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk, és nem hagyatkozhatnak kizárólag a hormonális fogamzásgátlásra, amikor Duzallo-t szednek (lásd 4.6 és 4.6 pont).

Laktóz intolerancia

A Duzallo laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intolerancia, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Nem javasolt az egyidejű alkalmazás a következőkkel:

Szalicilátok és nem szelektív uricosuriás hatóanyagok, például probenecid

A szalicilátok napi 325 mg-ot meghaladó dózisa csökkenthetik a lezinurad szérum húgysavszintcsökkentő aktivitását, és nem adható együtt a Duzallo-val. A napi 325 mg-os vagy alacsonyabb szalicilát dózisok (azaz cardiovascularis prevenció) esetén nincsenek megszorítások. Konzisztens szérum húgysavszintcsökkentés volt megfigyelhető azoknál a betegeknél, akik kis dózisú acetilszalicilsavat kaptak a placebo-kontrollt klinikai vizsgálatokban, allopurinollal vagy febuxosztáttal kombinálva.

Az allopurinol fő metabolitját, az oxipurinolt – amely maga is rendelkezik terápiás hatással – a vese választja ki az uráthoz hasonló módon.

Ezért azok a gyógyszerek, amelyek ismertén nem szelektív uricosuriás hatást fejtenek ki – például a probenecid vagy nagy dózisú szalicilátok – felgyorsíthatják az oxipurinol kiválasztódását. Ez csökkentheti az allopurinol hatóanyagot tartalmazó Duzallo terápiás hatását, de ennek jelentőségét egyedileg kell értékelni.

Ampicillin/amoxicillin

Az allopurinol mellett egyidejű ampicillin- vagy amoxicillin-kezelésben részesülő betegek körében a bőrkárosodás előfordulásának megnövekedéséről számoltak be azokhoz a betegekhöz képest, akik nem kaptak antibiotikus gyógyszert. A jelentett összefüggés okát nem állapították meg. Mindazonáltal az allopurinol hatóanyagot tartalmazó Duzallo-kezelésben részesülő betegeknél az ampicillin, illetve amoxicillin helyett más antibiotikumot kell alkalmazni, ha lehetséges.

Didanozin

Egészséges önkénteseknél és didanozinnal kezelt HIV-betegeknél a didanozin maximális plazmakoncentrációja és görbe alatti terület (area under the curve, AUC) értékei hozzávetőlegesen megduplázódtak egyidejű allopurinol-kezelés (naponta 300 mg) mellett, anélkül, hogy ez a terminális felezési időt érintette volna. E két hatóanyag együttes alkalmazása általában nem javasolt. Ha az egyidejű alkalmazás elkerülhetetlen, szükség lehet a didanozin dózisének csökkentésére, és a beteget szorosan ellenőrizni kell.

Epoxid-hidroláz-inhibitorok (például valproinsav, valpromid)

A mikroszomális epoxid-hidroláz (mEH) inhibitorai (pl. valproinsav, valpromid) gátolhatják a lezinurad metabolizmusát. A Duzallo-t nem szabad mEH-inhibitorokkal együtt adni.

Egyidejű alkalmazás, amit figyelembe kell venni:

Diuretikumok

Allopurinol és diuretikumok – különösen tiazidok – együttes alkalmazása mellett túlérzékenység fokozott kockázatáról számoltak be, különösen vesekárosodás esetén (lásd 4.4 pont és 5.1 pont).

Angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) gátlók

Allopurinol és ACE-gátlók egyidejű alkalmazása a túlérzékenység fokozott kockázatához vezethet, különösen eleve fennálló vesekárosodás esetén.

6-merkaptopurin és azatioprin

Amennyiben nem végeznek dóziscsökkentést, a 6-merkaptopurin és az azatioprin szérumszintjei koncentrációi toxikus értékeket érhetnek el. Azoknál a betegeknél, akik allopurinol hatóanyagot tartalmazó Duzallo-t és 6-merkaptopurint vagy azatioprint szednek, a 6-merkaptopurin, illetve az azatioprin céldózisának 25%-ára kell csökkenteni az adagot. A betegeknél szorosan ellenőrizni kell a terápias választ és a toxicitás megjelenését.

Citosztatikumok

Az allopurinol és citosztatikumok (például ciklofoszfamid, doxorubicin, bleomicin, prokarbazin, alkilálószerke) együttes alkalmazása mellett gyakrabban fordulnak elő vér dyscrasiák, mint amikor ezeket a hatóanyagokat külön-külön alkalmazzák.

Ezért a vérképet rendszeres időközönként ellenőrizni kell.

Vidarabin (adenin-arabinozid)

A bizonyítékok arra utalnak, hogy az adenin-arabinozid plazma felezési ideje allopurinol jelenlétében megnövekszik, ezért e két hatóanyag egyidejű alkalmazása esetén a fokozott toxikus hatások felismerése érdekében fokozottabb odafigyelés szükséges.

CYP3A-szubsztrátok

A CYP3A lezinurad általi gyenge vagy közepesen erős indukciója csökkentheti azoknak az egyidejűleg alkalmazott gyógyszereknek a plazma-expozícióját, amelyek a CYP3A szenzitív szubsztrátjai. Egészséges vizsgálati alanyokkal lezinuraddal és CYP3A-szubsztrátokkal végzett interakciós vizsgálatokban a lezinurad csökkentette a szildenafil és az amlodipin plazmakoncentrációit. A szenzitív CYP3A-szubsztrát HMG-CoA-reduktáz gátlók kölcsönhatásba léphetnek a lezinuraddal. A pivotális klinikai vizsgálatokban a CYP3A-szubsztrát lipidszintcsökkentő vagy vérnyomáscsökkentő gyógyszereket szedő betegek nagyobb arányánál volt szükség az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek cseréjére, amikor xantin-oxidáz-inhibitorral kombinációban adott 200 mg lezinuraddal kezelték őket, mint a xantin-oxidáz-inhibitorral kombinált placebóval kezelt betegeknél (sorrendben 35%, illetve 28%). Az egyidejűleg alkalmazott CYP3A-szubsztrát gyógyszerek csökkent hatásosságának lehetőségét mérlegelni, és azok hatásosságát (pl. vérnyomás és koleszterinszint) monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Ciklosporin

Az allopurinol egyidejű alkalmazás esetén növelheti a ciklosporin plazmakoncentrációját. A ciklosporinra jellemző mellékhatások fokozottabb előfordulásának lehetőségét figyelembe kell venni. A CYP3A izoenzim egyidejűleg alkalmazott lezinurad általi enyhe-közepes mértékű indukálása ezt a hatást csökkentheti vagy akár vissza is fordíthatja. Ugyanakkor nincsenek rendelkezésre álló adatok. Transzplantált betegeknél a ciklosporinszintek gyakori mérése, valamint szükség esetén a ciklosporin adagolásának módosítása szükséges, különösen a Duzallo-kezelés bevezetésekor, illetve elhagyásakor.

Hormonális fogamzásgátlók

A lezinurad a CYP3A gyenge - közepesen erős induktora, és ezért elméletileg csökkentheti bizonyos hormonális fogamzásgátlók plazmakoncentrációit, ennek következtében csökkentve a fogamzásgátló

hatásosságot (lásd 4.4 és 4.6 pont).

CYP2B6-szubsztrátok

In vitro adatok alapján a lezinurad a CYP2B6 enyhe induktora lehet, de ezt a kölcsönhatást klinikailag nem vizsgálták. Ezért javasolt, hogy a történő együttes alkalmazás esetén a betegeknél ellenőrizzék a CYP2B6-szubsztrátok (pl. bupropion, efavirenz) csökkent hatásosságának előfordulását.

Egészséges vizsgálati alanyokkal vagy köszvényes betegekkal végzett interakciós vizsgálatokban a lezinurad nem lépett klinikailag jelentős kölcsönhatásba a nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (naproxénnal és indometacinnal) vagy a kolhicinnel.

Teofillin

A teofillin metabolizmusának allopurinol okozta gátlásáról számoltak be. A kölcsönhatás mechanizmusa a xantin-oxidázzal magyarázható, amely emberben szerepet játszik a teofillin biotranszformációjában. Duzallo-terápiában részesülő betegeknél a teofillinszinteket ellenőrizni kell.

Klórpropamid

Ha az allopurinol hatóanyagot tartalmazó Duzallo-t klórpropamiddal együtt alkalmazzuk olyan esetben, amikor rossz a veseműködés, az elhúzódó hypoglykaemiás hatás kockázata fokozott lehet.

CYP2C9-inhibitorok és -induktorok

A lezinurad-expozíció növekszik, amikor CYP2C9-inhibitorokkal adják egyidejűleg. A flukonazol – amely közepesen erős CYP2C9-inhibitor – fokozta a lezinurad AUC- (52%) és C_{max} -értékét (38%), valamint a vizeletben változatlan formában kiválasztódott lezinurad mennyiségét. Más közepes erősségű CYP2C9-inhibitorok, mint például az amiodaron, várhatóan hasonló mértékben befolyásolják a lezinurad farmakokinetikai tulajdonságait. Ezért a CYP2C9 közepesen erős inhibitorait szedő betegeknél a Duzallo-t óvatosan kell alkalmazni. A lezinurad-expozíció várhatóan csökken, amikor CYP2C9-induktorokkal (pl. karbamazepin, egy közepesen erős CYP2C9-induktor) adják egyidejűleg. A csökkent hatásosságot monitorozni kell, amikor a Duzallo-t CYP2C9-induktorokkal adják egyidejűleg.

Kumarin antikoagulánsok

Kísérleti körülmények között az allopurinol és a kumarinok közötti kölcsönhatást észlelték. Ennek klinikai jelentősége nem tisztázott. A Duzallo orális antikoagulánsra beállított betegnek történő adásakor az esetleges kölcsönhatást figyelembe kell venni. Minden olyan beteget gondosan ellenőrizni kell, aki kumarin antikoagulánst kap.

Alumínium-hidroxid

Alumínium-hidroxid egyidejű szedése esetén az allopurinol tartalmú gyógyszerek gyengébb hatásúak lehetnek. Ezen gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén a két gyógyszer bevétele között legalább 3 órának kell eltelnie.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A lezinurad terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, az allopurinol esetében pedig korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.

A lezinuraddal végzett állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat.

Az allopurinollal végzett vizsgálatok során nyert eredmények elégtelenek a reprodukív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont).

A Duzallo alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt. A fogamzóképes nőbetegek nem hagyatkozhatnak kizárólag a hormonális fogamzásgátlásra (beleértve a *per os*, az injektálható, transzdermalis és implantálható formákat is), amikor Duzallo-t szednek (lásd 4.4 és 4.5 pont).

Szoptatás

Az allopurinol és oxipurinol metabolitja kiválasztódik a humán anyatejbe. A Duzallo alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt.

Termékenység

A lezinurad és az allopurinol emberi termékenységre gyakorolt hatását nem vizsgálták.

Hím és nőstény patkányoknál nem volt a párzásra vagy a fertilitásra gyakorolt hatás a lezinurad mellett.

Az allopurinollal reprodukciós vizsgálatokat végeztek patkányoknál és nyulaknál a szokásos humán adag legfeljebb húszszorosának megfelelő adagokkal, és megállapították, hogy a termékenység nem csökkent.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A lezinurad nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Mivel azonban az allopurinol-kezelésben részesülő betegeknél olyan mellékhatásokról számoltak be, mint például aluszékonyság, vertigo és ataxia (lásd 4.8 pont), a betegeknek óvatosnak kell lenniük, és gépjárművezetés, gépek kezelése vagy veszélyes tevékenységek végzése előtt kellő mértékben meg kell győződniük arról, hogy a Duzallo a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeiket nem befolyásolja hátrányosan.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása:

A 200 mg lezinurad biztonságosságát III. fázisú, kombinált kezeléssel végzett klinikai vizsgálatokban (és azok kiterjesztésében) értékelték. A 200 mg lezinuraddal végzett kezelés alatt leggyakrabban jelentett mellékhatások az influenza, a gastroesophagealis reflux betegség, a fejfájás és az emelkedett kreatininszint a vérben. A súlyos mellékhatások, a veseelégtelenség, a beszűkült veseműködés és a nephrolithiasis nem gyakran fordultak elő (kevesebb mint 1 eset, 100 betegenként) (lásd 1. táblázat). A klinikai vizsgálatokban a legtöbb mellékhatás intenzitása enyhe vagy közepes volt, és a lezinurad-kezelés folytatása mellett is megszűnt. A lezinurad-kezelés abbahagyásához vezető leggyakoribb mellékhatás a vérben emelkedett kreatininszintje volt (gyakoriság: 0,8%).

Az allopurinol esetében a nemkívánatos hatások előfordulási gyakorisága az alkalmazott dózistól, valamint attól függően is változik, hogy más gyógyszerekkel együtt adják-e.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerülnek megadásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100$ – $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ – $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000$ – $1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$).

Az 1. táblázat a klinikai vizsgálatokban allopurinollal kombinációban naponta egyszer 200 mg lezinuradot kapó betegeknél azonosított, valamint az önmagában alkalmazott allopurinol esetében megállapított mellékhatásokat sorolja fel.

1. táblázat A mellékhatások szervrendszeri és gyakorisági kategóriák szerint

Szervrendszeri kategóriák	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
<i>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</i>	Influenza			Furunculus
<i>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</i>				Angioimmunoblastos T-sejtes lymphoma
<i>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</i>				Agranulocytosis*, aplasticus anaemia*, thrombocytopenia*
<i>Immunrendszeri betegségek és tünetek</i>		Túlérzékenység **		
<i>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</i>		Dehidráció		Diabetes mellitus, hyperlipidaemia
<i>Pszichiátriai kórképek</i>				Depresszió
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>	Fejfájás			Coma, paralysis, ataxia, neuropathia, paraesthesia, álmoság/aluszékonyosság, dysgeusia
<i>Szembetegségek és szemészeti tünetek</i>				Cataracta, látászavarok (látásromlás és homályos látás), maculopathia
<i>A fül és az egyensúly-érzékelő szeri betegségei és tünetei</i>				Vertigo
<i>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</i>				Angina pectoris, bradycardia
<i>Érbetegségek és tünetek</i>				Hypertonia

Szervrendszeri kategóriák	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gastrooesophagealis reflux betegség	Hányinger, hányás és hasmenés		Visszatérő haematemesis, steatorrhoea, stomatitis, a székletürítés gyakoriságának megváltozása
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		Májfunkciós vizsgálatok kóros eredménye	Hepatitis	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Kiütés			Stevens-Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis, angiooedéma, gyógyszerkiütés, alopecia, a haj színének megváltozása
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei				Myalgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Veseelégtelenség***, beszüktült vese-működés, nephrolithiasis	Urolithiasis	Haematuria, azotemia
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek				Férfiaknál nemzőképtelenség, erectilis dysfunctio, gynaecomastia
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				Oedema, általános rossz közérzet, asthenia
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett thyroidea stimuláló hormon szint a vérben****, emelkedett kreatininszint a vérben			

* Nagyon ritkán beszámoltak thrombocytopeniáról, agranulocytosisról és aplasticus anaemiáról, különösen beszüktült vese- és/vagy májműködésű egyéneknél

- ** Photodermatosis, fotoszenzitivitási reakció, allergiás dermatitis, pruritus és urticaria.
- *** A következő kifejezéseket foglalja magában: veseelégtelenség, krónikus veseelégtelenség és akut veseelégtelenség.
- **** A releváns vizsgálatokban az emelkedett thyroidea stimuláló hormon (TSH) szint előfordulása alapján nem számoltak be a szabad T4-szintekre gyakorolt hatásról, illetve az észlelt TSH-szintek szubklinikai hypothyreosist jeleztek.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Renalis események

A lezinurad hatóanyagot tartalmazó Duzallo a húgysav renalis kiválasztásának növekedését idézi elő, ami a szérumban a kreatininszint átmeneti emelkedéséhez, a vesékkel összefüggő mellékhatásokhoz és vesekövekhez vezethet (lásd 5.1 pont).

Cardiovascularis biztonságosság

A randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, kombinációs terápiával végzett klinikai vizsgálatokban (CLEAR1 és CLEAR2) nem figyelték meg igazolt jelentős cardiovascularis nemkívánatos események (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) fokozott előfordulási gyakoriságát (lásd 5.1 pont).

Túlérzékenység

Ritka esetekben túlérzékenységről (photodermatosisról, fotoszenzitivitási reakcióról, allergiás dermatitisről, pruritusról és urticariáról) számoltak be a lezinuraddal kapcsolatban a klinikai programban. Ezek közül egyik sem volt súlyos vagy kórházi kezelést igénylő.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Túlérzékenységi reakciók láz, bőrreakciók, hidegrázás és arthralgia formájában jelentkezhetnek. Lázzal, kiütéssel, vasculitisszel, lymphadenopathiával, pseudolymphomával, arthralgiával, leukopeniával, eosinophiliával hepato-splenomegaliával, káros májfunkciós értékekkel, valamint eltűnő epeút szindrómával (az intrahepaticus epeutak pusztulása és eltűnése) járó késői többszervi túlérzékenység (más néven túlérzékenységi szindróma vagy DRESS) lépett fel különféle kombinációkban. Egyéb szervek is érintettek lehetnek (például a máj, a tüdő, a vese, a hasnyálmirigy, a szívizom és a vastagbél). Amennyiben a kezelés alatt bármikor ilyen reakciók jelentkeznek, a Duzallo alkalmazását azonnal és végleg le kell állítani.

A gyógyszer túlérzékenységi szindrómában szenvedő betegeknél nem szabad újra alkalmazni. Azokban az esetekben, amikor generalizált túlérzékenységi reakciók fordultak elő, általában jelen volt vese- és/vagy májbetegség, különösen azokban az esetekben, amelyek végzetes kimenetelűek voltak.

Bőrreakciók

A bőrreakciók a leggyakoribb reakciók, és a kezelés alatt bármikor jelentkezhetnek. Lehetnek viszkető, maculopapuláris, néha hámló, néha purpurás és ritkán exfoliatív bőrreakciók, például SJS/TEN. Az SJS és a TEN, illetve az egyéb súlyos túlérzékenységi reakciók kockázata a kezelés első heteiben a legnagyobb. A SJS-ban/TEN-ben szenvedő betegeknél a gyógyszert nem szabad újra alkalmazni.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Lezinurad

Túlادagolási esetben nincs specifikus kezelés, és a túlادagolás tüneteit nem állapították meg.

Allopurinol

Szakirodalmi adatok alapján egy betegnél 20 g allopurinol egyszeri adagjának bevitelét követően olyan tünetek léptek fel, mint hányinger, hányás, hasmenés és szédülés. Egy másik betegnél 22,5 g allopurinol bevétele nem okozott mellékhatást. Specifikus antidotum nem ismert.

Ha túlادagolás gyanítható, a betegek tüneti és szupportív kezelése, valamint adekvát hidrálása szükséges. A felszívódást csökkentő vagy az eliminációt fokozó intézkedések, például hemodialízis alkalmazása indokolt, különösen azatioprinnel vagy 6-merkaptopurinnal együtt történt alkalmazás esetén (súlyos vese- vagy májkárosásban szenvedő betegeknél a hemodialízis megfontolható).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: köszvény elleni készítmények, a húgysav termelődését gátló készítmények, ATC kód: M04AA51

Hatásmechanizmus

A Duzallo két antihyperuricaemiás hatóanyagot, lezinuradot és allopurinolt tartalmaz, amelyek kiegészítik egymás hatásmechanizmusát.

A lezinurad egy szelektív húgysav-visszaszívódást gátló, ami gátolja a húgysav-transzporter URAT1-et. Az URAT1 felelős a renális tubularis lumenbe fuvalódott húgysav többségének reabszorpciójáért. Az URAT1 gátlásával a lezinurad növeli a húgysav-excretiót, és ennek következtében csökkenti a szérum húgysavszintet. A lezinurad gátolja továbbá az OAT4-et is, ami a diuretikum-indukálta hyperuricaemiában érintett húgysav-transzporter.

Amikor a lezinuradot egy xantin-oxidáz-inhibitorral kombinálják, az növeli a húgysav-excretiót, és csökkenti a húgysav-termelődést, ami nagyobb mértékű szérum húgysavszint-csökkenést eredményez.

Az allopurinol egy xantin-oxidáz gátló. Az allopurinol és fő metabolitja, az oxipurinol, a hipoxantin xantinná és a xantin húgysavvá történő oxidációját katalizáló enzim, a xantin-oxidáz gátlása útján csökkenti a húgysavszintet a plazmában és a vizeletben. A purin-katabolizmus gátlása mellett egyes hyperuricaemiás betegeknél, de nem mindenkinél – a hipoxantin-guanin foszforibozil-transzferáz visszacsatolós gátlása útján a de novo purinszintézis gátlásához vezet. Az allopurinol további metabolitjai az allopurinol-ribozid és az oxipurinol-7-ribozid.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A napi egyszeri 200 mg lezinurad hatásosságát 2 multicentrikus, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban, 812, hyperuricaemiás vagy köszvényes felnőtt betegnél vizsgálták (a betegek 11%-a volt idős, ≥ 65 éves), allopurinollal kombinációban alkalmazva (CLEAR1 és CLEAR2). Ezek a vizsgálatok mind 12 hónap időtartamúak voltak, és a betegek a lezinurad-kezelés első 3 hónapja alatt a köszvény fellángolása elleni kolhicin vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő profilaxist kaptak.

Duzallo alkalmazása inadekvát reszpondereknél

A CLEAR1- és CLEAR2-vizsgálatba olyan köszvényes betegeket vontak be, akik legalább 300 mg allopurinolt kaptak, stabil dózisban (vagy közepes mértékben beszűkült veseműködés esetén 200 mg-ot), a szérumsavszintjük magasabb volt, mint 6,5 mg/dl, és az előző 12 hónapban aköszvény legalább 2 alkalommal történő fellángolásáról számoltak be. A két vizsgálatban a betegek 61%-ának volt enyhe vagy közepesen súlyos mértékben beszűkült veseműködése, és 19%-ának voltak tophusai a vizsgálat megkezdésekor. A betegek tovább folytatták az allopurinol-dózisuk alkalmazását, és 1:1:1 arányban randomizálásra kerültek 200 mg lezinurad, 400 mg lezinurad vagy placebo napi egyszeri alkalmazására.

A CLEAR1- és CLEAR2-vizsgálat elsődleges hatásossági végpontja egyaránt a 6. hónapra a 6 mg/dl-nél alacsonyabb szérumsavszint célértékét elérő betegek aránya volt. A legalább napi 300 mg (közepes mértékben beszűkült veseműködésű vizsgálati alanyoknál legalább napi 200 mg) allopurinollal kombinációban alkalmazott lezinurad 200 mg készítménnyel kezelt betegek csoportjában mindkét vizsgálatban szignifikánsan több beteg érte el a 6. hónapra, illetve a 12. hónapra a 6 mg/dl alatti szérumsavszint célértékét, mint az allopurinollal kombinációban placebo-t kapó betegek csoportjában (lásd 3. táblázat).

A tartós válasz stabilitását azzal igazolták, hogy az allopurinollal kombinált 200 mg lezinuraddal kezelt betegeknél nagyobb arányban sikerült elérni a kitűzött szérumsavszint-célértékét 3 egymást követő hónap (4., 5., 6. hónap) minden egyes vizitjén, mint az allopurinollal kombinált placeboval kezelt betegeknél (lásd 3. táblázat).

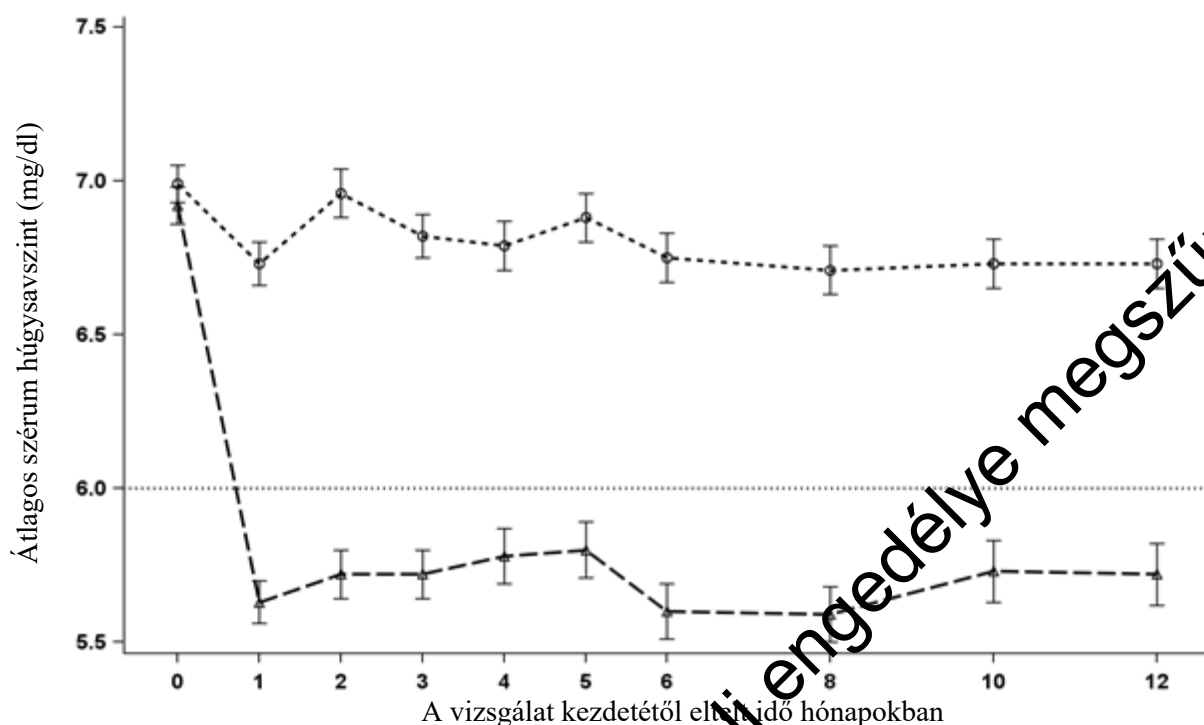
3. táblázat: A kitűzött szérumsavszintet (< 6 mg/dl) az allopurinollal kombinált lezinurad-kezelés mellett elérő betegek aránya - A CLEAR1- és CLEAR2-vizsgálatból összesített adatok

	A kitűzött szérumsavszintet (< 6,0 mg/dl) elérő betegek aránya N (%)		Az arányban mutatkozó különbség (95%-os CI)
Időpont	Placebo + allopurinol N = 407	200 mg lezinurad + allopurinol N = 405	200 mg lezinurad vs. placebo
4., 5., 6. hónap	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21, 0,32)
6. hónap	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23, 0,36)
12. hónap	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18; 0,31)

A lezinurad allopurinol mellett alkalmazva placebohoz képest az átlagos szérumsavszint csökkenését idézte elő, ami hosszú távon fennmaradt a kezelést folytató betegeknél (lásd 1. ábra).

1. ábra

Az átlagos szérumsavszint az allopurinol monoterápiára inadekvát választ adó (szérumsavszint ≥ 6 mg/dl) betegeknél, az allopurinollal kombinált lezinuraddal végzett, összesített klinikai vizsgálatokban



Kezelési csoport: --o-- Placebo + allopurinol, ---Δ--- 200 mg lezinurad + allopurinol

A vizsgálatok mindegyikében az allopurinollal kombinált 200 mg lezinuraddal kezelt betegek nagyobb aránya ért el a 6. hónapra 5 mg/dl-nél alacsonyabb szérumsavszintet, mint az allopurinollal kombinált placebo mellett (CLEAR1: 29% versus 10%; CLEAR2: 35% versus 5%).

Elsődleges végpont a beszűkült veseműködésű betegeknél

A teljes populációval megegyezően, a 6. hónapra a kitűzött szérumsavszintet elérő, enyhe-közepesen súlyos mértékű beszűkült veseműködésű (eCrCL 30-89 ml/perc) betegek aránya a 200-900 mg-os tartományba eső allopurinol-adagok mellett 200 mg lezinuradot kapó betegeknél 56%, míg a placebót kapó betegeknél 29% volt.

Klinikai eredmények - kezelést igénylő köszvény fellángolások

A köszvény kezelést igénylő fellángolásának aránya alacsony, és a placebohoz hasonló volt a randomizált vizsgálatok utolsó 6 hónapjában (a köszvény fellángolás profilaxisának abbahagyása után), nulla mediana pontszám mellett. A hosszan tartó, nem kontrollált kiterjesztéses vizsgálatokban a köszvény kezelést igénylő fellángolásának aránya tovább csökkent azoknak a betegeknél a 60%-ánál, akik beléptek a kiterjesztéses vizsgálatba, és legfeljebb további egy évig folytatták az allopurinollal vagy febuxosztáttal kombinált 200 mg lezinurad-kezelést.

Klinikai eredmények - tiazidok egyidejű alkalmazása

Konzisztens szérumsavszintcsökkenés volt megfigyelhető azoknál a betegeknél, akik a placebo-kontrollált klinikai vizsgálatokban tiazid diuretikumokat kaptak allopurinollal kombinálva.

Klinikai eredmények - renalis események

Két, az allopurinollal kombinációban adott lezinuradot önmagában adott allopurinolhoz (placebo) képest értékelő 12 hónapos, placebo-kontrollos vizsgálatban a szérum kreatininszintek kiindulási értékhez képest 1,5-2-szeres emelkedése a 200 mg lezinuraddal kezelt betegek 4,4%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 2,2%-ánál fordult elő; a szérum kreatininszintek kiindulási értékhez képest 2-szeres vagy nagyobb mértékű emelkedése a 200 mg lezinuraddal kezelt betegek 1,5%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 0%-ánál fordult elő. Ezek a szérum kreatininszint-emelkedések rendszerint elmúltak, a többség a kezelés megszakítása nélkül. A vesékkel összefüggő mellékhatásokról számoltak be a 200 mg lezinuraddal kezelt csoportban (4,9%), valamint a placebo csoportban is (4,2%), ami mindkét kezelési csoportban 1,0%-ban eredményezte a kezelés abbahagyását (lásd 4.4 pont). A vesékkel összefüggő leggyakoribb mellékhatás a vér emelkedett kreatininszintje volt (3,7% a 200 mg lezinurad esetében, szemben a placebo melletti 2,2%-kal). A közepes mértékben beszűkült veseműködésű betegeknél a vesékkel összefüggő mellékhatások előfordulási gyakorisága hasonló volt az összes kezelési csoportban: a 200 mg lezinuraddal (13,4%) és a placebóval (12,5%) kezelt csoportjában. A vesékkel összefüggő súlyos mellékhatásokról, például akut veseelégtelenségről és beszűkült veseműködésről számoltak be a placebóval kezelt betegeknél (0,2%), de a 200 mg lezinuraddal kezelt betegeknél ilyen nem jelentettek.

Hosszan tartó, 52 hónapos kiterjesztett vizsgálatokból származó adatok a placebo-kontrollos vizsgálatokban megfigyelt renalis biztonságossági profilhoz hasonló biztonságossági profilt tártak fel.

Azok a betegek, akiknek az anamnézisében vesekövesség szerepelt, bevonultak az allopurinollal kombinált lezinuraddal végzett 12 hónapos vizsgálatokba. Ezekben a vizsgálatokban mellékhatásként vesekövességről (a nephrolithiasis volt a leggyakoribb) számoltak be a 200 mg lezinurad (0,5%), illetve a placebo csoport betegeinél (1,2%).

Klinikai eredmények - cardiovascularis biztonságosság

A randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, kombinált kezeléssel végzett klinikai vizsgálatokban az igazolt jelentős cardiovascularis nemkívánatos eseményeket (MACE; cardiovascularis eredetű halálozás, nem végzetes myocardialis infarctus vagy nem végzetes stroke) tapasztaló betegek előfordulási gyakorisága 100 betegéves expozíció esetén 0,60 volt (95%-os konfidencia-intervallum (CI) 0,15; 2,41) a placebo és 0,61 (95%-os CI 0,15; 2,43) a 200 mg lezinurad esetében, mindkettőt allopurinollal kombinációban alkalmazva (CLEAR1 és CLEAR2). A lezinuraddal való oki összefüggést nem igazoltak.

Ugyanezen vizsgálatokban minden 200 mg lezinuraddal kezelt olyan betegnél, akinél MACE-t észleltek, szívelégtelenség, stroke vagy myocardialis infarctus szerepelt az anamnézisben. A vizsgálat megkezdésekor magas cardiovascularis kockázatú betegek (amit a transiens ischaemiás attackkal, angina pectorisszal, szívelégtelenséggel, myocardialis infarctussal, perifériás érbetegséggel és/vagy stroke-kal definiáltak) ársorozatjának post-hoc analízise azt mutatta, hogy a MACE előfordulási gyakorisága 0/39 volt a placebo, és 2/43 volt a 200 mg lezinurad esetén.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Duzallo vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a hyperuricaemia kezelése és prevenciója esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Lezinurad

A lezinurad abszolút biohasznosulása megközelítőleg 100%-os. Szájon át történő alkalmazást követően a lezinurad gyorsan felszívódik. A Duzallo magas zsír-/kalóriatartalmú étkezéssel együtt történő alkalmazása nem befolyásolta a lezinurad AUC-értékét, míg a $C_{\max}$ 46%-kal csökkent, a $T_{\max}$ pedig 2 órától 4,5 órára nőtt az éhgyomorral történő alkalmazáshoz képest.

A klinikai vizsgálatokban a lezinuradot étellel együtt adták, mert a szérumban a húgysavszintcsökkentés étkezést követően javult (lásd 4.2 pont).

A lezinuradot a lezinurad atropizomerek 50:50 arányú keverékeként adták. Az atropizomer 1 és atropizomer 2 AUC (0-24) aránya 44:56 volt, mivel az atropizomer 1 extenzívebb metabolizáció ment keresztül, mint az atropizomer 2, melynek következtében az atropizomer 1 plazma-expozíciója alacsonyabb, mint az atropizomer 2-é.

Allopurinol

Az allopurinol gyorsan felszívódik a gastrointestinalis tractusból, felezési ideje a plazmában a közölt adatok alapján körülbelül egy óra.

A Duzallo magas zsír-/kalóriatartalmú étkezéssel együtt történő alkalmazása nem befolyásolta az allopurinol AUC-értékét, míg a $C_{\max}$ 18%-kal csökkent, a $T_{\max}$ pedig 1,25 órától 3 órára nőtt az éhgyomorral történő alkalmazáshoz képest. Az oxipurinol AUC- és $C_{\max}$ értékét az étkezés nem befolyásolta.

Eloszlás

Lezinurad

A lezinurad nagymértékben kötődik a plazmában lévő fehérjékhez (több mint 98%), elsősorban az albuminhoz. A plazmafehérje-kötődés nem változik jelentősen a beszűkült vese- vagy májműködésű betegeknél. A lezinurad átlagos, dinamikus egyensúlyi állapotú eloszlási térfogata intravénás adagolás után megközelítőleg 20 liter volt. A lezinurad AUC és $C_{\max}$ átlagos plazma-vér aránya megközelítőleg 1,8, ami azt mutatja, hogy nem penetrált vagy eloszlott el nagymértékben a vörösvértestekben.

Allopurinol

Az allopurinol elhanyagolható mértékben kötődik a plazmafehérjékhez, ezért a fehérjekötés mértékének változásai vélhetően nem módosítják jelentősen a clearance-ét. Látszólagos eloszlási térfogata megközelítőleg 1,6 M³, amely viszonylag jelentős szöveti felvételt utal. Az allopurinol szöveti koncentrációiról humán adatokat nem közöltek, de valószínű, hogy az allopurinol és az oxipurinol legnagyobb koncentrációban a májban és a bélnyálkahártyában található, ahol magas a xantin-oxidáz aktivitás.

Biotranszformáció

Lezinurad

A lezinurad elsősorban a citokróm P450 (CYP) 2C9 útján oxidatív metabolizmuson megy keresztül, és egy köztes metabolit, az M3c keletkezik (*in vivo* nem detektálható), ami ezt követően a mikroszomális epoxid-hidrolázon (mEH) keresztül M4 metabolittá metabolizálódik. A CYP1A1, CYP2C19 és CYP3A minimális mértékben vesz részt a lezinurad metabolizmusában. Az atropizomer 1 a CYP2C9-en keresztül nagymértékben metabolizálódik, míg az atropizomer 2-t mind a CYP2C9, mind a CYP3A4 minimálisan metabolizálja. Nem ismert, hogy a metabolitok hozzájárulnának a lezinurad húgysavszintcsökkentő hatásaihoz.

Allopurinol

Az allopurinol fő metabolitja az oxipurinol. Az allopurinol további metabolitjai az allopurinol-ribozid és az oxipurinol-7-ribozid.

Elimináció

Lezinurad

A renalis clearance 25,6 ml/perc (variációs koeficiens [CV] = 56%). A lezinurad nagymértékben fehérjéhez kötött, és a renalis clearance-e magas (a tipikus humán glomerulus filtrációs rátához képest), ami arra utal, hogy az aktív szekréció fontos szerepet játszik a lezinurad renalis excretiójában. Az izotóppal jelölt lezinurad egyszeri adagjának adása után 7 napon belül az alkalmazott radioaktív dózis 63%-a volt visszanyerhető a vizeletből, és az alkalmazott radioaktív dózis 32%-a volt visszanyerhető a székletből. A vizeletből visszanyerhető legtöbb radioaktivitás (a dózis > 60%-a) az első 24 órában jelent meg. A vizeletben változatlan formában lévő lezinurad a dózis megközelítőleg 30%-át tette ki. A lezinurad eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) egyetlen adag után megközelítőleg 5 óra volt. A lezinurad nem akkumulálódik többszöri dózis adása után.

Allopurinol

A bevitt allopurinolnak körülbelül 20%-a a széklettel ürül. Az allopurinol eliminációja főként oxipurinollá történő metabolikus átalakítás útján megy végbe, amelyet a xantin-oxidáz és az aldehyd-dehidrogenáz végez, a hatóanyag kevesebb mint 10%-a pedig változatlan formában ürül a vizelettel. Az allopurinol felezési ideje a plazmában körülbelül 0,5-1,5 óra.

Az oxipurinol az allopurinolnál gyengébb xantin-oxidáz gátló, de felezési ideje a plazmában jóval hosszabb. Emberben ennek becsült tartománya 13-30 óra. Ennélfogva az allopurinol napi egyszeri adagban történő alkalmazásakor 24 órán keresztül fennmarad a hatékony xantin-oxidáz gátlás. Normál veseműködésű betegeknél az oxipurinol fokozatosan akkumulálódik, amíg el nem éri a dinamikus egyensúlyi koncentrációját a plazmában. Az ilyen betegeknél napi 300 mg allopurinol szedése mellett az oxipurinol koncentráció általában 5-10 mg/l.

Az oxipurinol változatlan formában ürül a vizelettel, de eliminációs felezési ideje hosszú, mivel tubularis reabszorpción esik át. A közölt adatok alapján az eliminációs felezési idő tartománya 13,6 órától 29 óráig terjed. Az értékekben tapasztalható nagy különbségek a vizsgálatok elrendezésében és/vagy a betegek kreatinin-clearance értékeiben fennálló különbségeknek tudhatók be.

Linearitás/nem-linearitás

A lezinurad többszöri, napi egyszeri adagolása után nem volt a farmakokinetikai tulajdonságok időfüggő változására utaló bizonyíték, és a dózissal való arányosság megmaradt.

A kölcsönhatások *in vitro* vizsgálata

A lezinuradot elsősorban a CYP2C9 és az mEH, kisebb mértékben pedig a CYP1A1, a CYP2C19 és a CYP3A metabolizálja. *In vitro* a lezinurad egy CYP2C8-inhibitor, de nem gátolja a CYP1A2-t, CYP2B6-ot, CYP2C9-et, CYP2C19-et, CYP2D6-ot, CYP3A4-et és mEH-t. Emellett a lezinurad a konstitutív androgén-receptor (CAR)/pregnán X-receptor (PXR) útján *in vitro* CYP2B6- és CYP3A-induktor. *In vivo* a lezinurad nem inhibitora és nem induktora a CYP2C9-nek és 2C8-nak, de a CYP3A-nál mérsékelten erős induktora. A CYP2B6-ot *in vivo* nem vizsgálták.

A lezinurad egy OATP1B1-, OAT1-, OAT3- és OCT1-szubsztrát. *In vitro* a lezinurad a klinikailag releváns plazmakoncentrációkban egy OATP1B1-, OAT1-, OAT3-, OAT4- és OCT1-inhibitor.

Ugyanakkor az OATP1B1, OAT1, OAT3 és OCT1 *in vivo* aktivitását nem érintette a lezinurad. A lezinurad *in vitro* nem P-glikoprotein-, BCRP-, OATP1B3-, MRP2-, MRP4-, OCT2-, MATE1-, MATE2-K- és BSEP-inhibitor.

Speciális populációk

Vesekárosodás

Lezinurad

A legfeljebb 12 hónapig kezelt, köszvényes betegektől nyert klinikai adatok populációs farmakokinetikai analízise azt mutatta, hogy a lezinurad-expozíció sorrendben megközelítőleg 12%-

kal, 31%-kal és 65%-kal növekszik az enyhe, közepesen súlyos és súlyos mértékben beszűkült veseműködésű betegekénél, a normális veseműködésű betegekéhez képest.

Egyetlen adag lezinurad adása után a beszűkült veseműködésű betegekénél az egészséges veseműködésű egyénekhez képest a lezinurad C_{max} és AUC sorrendben 36%-kal és 30%-kal magasabb volt (200 mg) enyhén beszűkült veseműködésű betegekénél (eCrCL 60-89 ml/perc), 20%-kal és 73%-kal magasabb volt (200 mg) és 3%-kal és 50%-kal magasabb volt (400 mg) a közepes mértékben beszűkült veseműködésű betegekénél (eCrCL 30-59 ml/perc), és 13%-kal magasabb és 113%-kal magasabb volt (400 mg) a súlyosan beszűkült veseműködésű betegekénél (eCrCL < 30 ml/perc).

Allopurinol

Rossz veseműködésű betegekénél az allopurinol és oxipurinol clearance-e nagymértékben csökken, ami tartós kezelés során magas plazmaszinteket eredményez. Vesekárosodásban szenvedő betegekénél, akiknek a kreatinin-clearance értéke 10 és 20 ml/perc között mozgott, napi 300 mg allopurinol napi végzett hosszan tartó kezelés mellett az oxipurinol plazmakoncentrációja körülbelül 30 mg/l volt. Ez nagyjából megfelel annak a koncentrációnak, amit normál veseműködésű betegekénél napi 600 mg allopurinol adásával lehet elérni. Ezért vesekárosodásban szenvedő betegekénél csökkenteni kell a az allopurinol dózisát (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Egyetlen 400 mg-os lezinurad adag enyhe (Child-Pugh A stádium) vagy közepesen súlyos (Child-Pugh B stádium) mértékben beszűkült májműködésű betegekénél történő adása után a lezinurad C_{max} -értéke hasonló, AUC-értéke pedig sorrendben 7%-kal, illetve 33%-kal magasabb volt, mint normális májműködésű egyénekénél. Nincs klinikai tapasztalat a súlyos májkárosodásban szenvedő betegekkel (Child-Pugh C stádium).

Gyenge CYP2C9 metabolizálók

Egy szájon át adott lezinurad dózis megközelítőleg felét CYP2C9-metabolizmuson keresztül ürül. A CYP2C9 genotípusnak a lezinurad farmakokinetikai tulajdonságaira gyakorolt hatását 8 egészséges vizsgálati alanyánál és 59, köszvényes betegnél vizsgálták, 200 mg-600 mg lezinurad napi adagolása után, xantin-oxidáz-inhibitor adása mellett és anélkül. A 400 mg-os dózis mellett, amikor az extenzív CYP2C9 metabolizálókhoz (CYP2C9 *1/*1 [N = 41]) képest emelkedett lezinurad-expozíciót észleltek az intermedier CYP2C9 metabolizálókénál (CYP2C9 *1/*3 [N = 4], az AUC megközelítőleg 22%-os növekedése), valamint a gyenge CYP2C9 metabolizálókénál (CYP2C9 *3/*3 [N = 1], az AUC megközelítőleg 111%-os növekedése), ami a lezinurad nagyobb renális excretiójával társult. Ugyanakkor az egyéni értékek közül az extenzív metabolizálókénál megfigyelt tartományon belül voltak.

Azoknál a betegekénél, akik a korábbi anamnézisének vagy más CYP2C9-szubsztrátokkal szerzett tapasztalat alapján ismertek vagy feltételezhetően gyenge CYP2C9 metabolizálók, a Duzallo-t óvatosan kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

További speciális populációk

A populációs farmakokinetikai analízis alapján az életkornak, a nemnek, a rassznak és az etnikai hovatartozásnak nincs klinikailag jelentős hatása a lezinurad farmakokinetikai tulajdonságaira. Farmakokinetikai modell szimulációk alapján a közepes mértékben beszűkült veseműködésű és csökkent CYP2C9-aktivitású betegekénél (egy CYP2C9-inhibitor egyidejű alkalmazása vagy egy gyenge CYP2C9 metabolizáló) várhatóan 200%-kal emelkedik az AUC, szemben a normális vesefunkciójú és nem károsodott CYP2C9-aktivitású betegekkel.

Farmakokinetika idős betegekénél

Az allopurinol kinetikája – a veseműködés romlása okozta változást leszámítva – várhatóan nem változik (lásd 5.2 pont: „Vesekárosodás”).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Lezinurad

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukciós-, és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem-klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

Allopurinol

Állatkísérletekben az allopurinol hosszú távú alkalmazása xantin-precipitátumok képződését eredményezte, amely húgyúti elváltozásokat okozott.

A mostanáig elvégzett *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok nem igazoltak mutagén vagy karcinogén potenciált.

Egy egerekkel végzett vizsgálatban, amelyben 50 vagy 100 mg/kg-os adagokat alkalmaztak intraperitonealisan a 10. vagy 13. gesztációs napon, kóros eltéréseket tapasztaltak a magzatnál, ugyanakkor egy hasonló, patkányokkal végzett vizsgálatban, amelyben 120 mg/kg-os adagot alkalmaztak a 12. gesztációs napon, nem észleltek kóros eltéréseket.

Egereknél napi 100 mg/kg-ig, patkányoknál napi 200 mg/kg-ig, nyulaknál pedig 150 mg/kg-ig terjedő magas orális allopurinol-dózisok 8-16. gesztációs napon történt alkalmazásával végzett kiterjedt vizsgálatok során teratogén hatásokat nem észleltek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag

Hidroxipropilcellulóz
Mikrokristályos cellulóz
Laktóz-monohidrát
Kroszpovidon
Magnézium-sztearát

Tabletta bevonat

Hipromellóz
Titán-dioxid (E171)
Triacetin
Sárga vas-oxid (E172)
Vörös vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Átlátszatlan (PVC/PVdC/alumínium) buboréksomagolás.
10, 30 vagy 100 db filmtablettát tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSAÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja erre a készítményre az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTUDAKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 10, 30 és 100 darabos filmtabletta DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Duzallo 200 mg/200 mg filmtabletta
allopurinol/lezinurad

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

200 mg allopurinol és 200 mg lezinurad filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
30 filmtabletta
100 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TÖBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN****11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1300/001	30 db filmtabletta
EU/1/18/1300/002	100 db filmtabletta
EU/1/18/1300/005	10 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONALAKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

duzallo 200 mg/200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Duzallo 200 mg/200 mg filmtabletta
allopurinol/lezinurad

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Grünenthal GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

A 10, 30 és 100 darabos filmtabletta DOBOZA

1. A GYÓGYSZER NEVE

Duzallo 300 mg/200 mg filmtabletta
allopurinol/lezinurad

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

300 mg allopurinol és 200 mg lezinurad filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 filmtabletta
30 filmtabletta
100 filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TÖBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/18/1300/003	30 db filmtabletta
EU/1/18/1300/004	100 db filmtabletta
EU/1/18/1300/006	10 db filmtabletta

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONALAKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

duzallo 300 mg/200 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Duzallo 300 mg/200 mg filmtabletta
allopurinol/lezinurad

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Grünenthal GmbH

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy. sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszer forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Duzallo 200 mg/200 mg filmtabletta allopurinol/lezinurad

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Duzallo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Duzallo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Duzallo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Duzallo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Duzallo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Duzallo allopurinol és lezinurad kombinációját tartalmaz. Köszvény kezelésére szolgál felnőtt betegeknek abban az esetben, ha az Ön magában alkalmazott allopurinol nem tartja megfelelően karban a köszvényt. A köszvény az ízületi gyulladások egyik fajtája, amelyet az ízületek körül felhalmozódó húgysavkristályok okoznak. A vérben lévő húgysav mennyiségét csökkentve a Duzallo megállítja ezt a felhalmozódást, és megelőzheti a további ízületi károsodást.

2. Tudnivalók a Duzallo szedése előtt

Ne szedje a Duzallo-t:

- ha allergiás az allopurinolra, a lezinuradra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnek tumor lízis szindrómája van – a daganatsejtek gyors szétesése, ami magas húgysavszintet okozhat.
- ha Önnek Lesch-Nyhan-szindrómája van – egy gyermekkorban kezdődő ritka, öröklött betegség, amelyben túl sok húgysav van a vérben.
- ha az Ön veséi nagyon rosszul működnek, vagy végstádiumú vesebetegsége van (amikor a vesék már nem képesek elég jól működni ahhoz, hogy a szervezet igényeit el tudják látni).
- ha veseátültetésen esett át.
- ha Ön művesekezelésben részesül.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Duzallo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha szívelégtelensége vagy más szívbetegsége van vagy volt korábban
 - ha a köszvénye súlyosbodik
- Egyes embereknél több köszvényes roham (hirtelen vagy erős fájdalom, valamint egy ízület duzzanata, más néven a köszvény fellángolása) fordulhat elő, amikor elkezdik alkalmazni a Duzallo-t, valamint a kezelés első hetei és hónapjai alatt. Ha ez bekövetkezik, folytassa tovább a Duzallo szedését, és beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ettől a gyógyszer még hat, és csökkenti a húgysavszintet. Az idő múlásával a köszvényes rohamai ritkábban jelentkeznek majd, ha továbbra is folytatja a Duzallo szedését, ahogy azt a kezelőorvosa javasolta Önnek. Kezelőorvosa egyéb gyógyszereket adhat Önnek a köszvényes rohamok tüneteinek megelőzésére, illetve kezelésére, valamint el fogja mondani Önnek, hogy mennyi ideig szedje ezeket a gyógyszereket.
- ha pajzsmirigybetege van.

Kiütés és bőrtünetek

Allopurinolt szedő betegeknél súlyos bőrkiütés (túlérzékenységi szindróma, Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis) jelentkezett. A kiütés együtt járhat a szájjüregben, a torokban, az orrüregben, a nemi szerveken kialakuló fekélyekkel, valamint kötőhártya-gyulladással (vörös, duzzadt szemek). Ezek a súlyos bőrkiütések gyakran influenzaszerű tünetek, például láz, fejfájás, testfájdalom után jelentkeznek. A kiütések nagy testfelületet érinthetnek, és a bőr felhólyagosodásával és hámlásával járhatnak. Ezek a súlyos bőrreakciók gyakoribbak lehetnek:

- han kínai, thai vagy koreai származású egyéneknél,
- vesebetegeknél, és azoknál, akik vízhajtóval (a vizelet mennyiségét fokozó gyógyszerrel) egyidejűleg szedik ezt a gyógyszert.

Ha bőrkiütés vagy ezen bőrtünetek bármelyike kialakul Önénél, **hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.**

Veseproblémák

A Duzallo súlyos veseproblémákat okozhat (lásd 4. pont). Kezelőorvosa a Duzallo-kezelés elkezdése előtt és a Duzallo-kezelés alatt ellenőrizni fogja, hogy mennyire működnek jól a veséi. Kezelőorvosa leállíthatja a Duzallo alkalmazását, ha az Ön vérvizsgálati eredményei azt mutatják, hogy megváltozott a veseműködése, vagy ha Ön vesebetegség tüneteit észleli. Amikor javul a veseműködése, kezelőorvosa mondhatja Önnek, hogy kezdje el újra a Duzallo-kezelést.

Gyermekek és serdülők

A Duzallo alkalmazása gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Duzallo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Duzallo befolyásolhatja néhány más gyógyszer hatását. Néhány egyéb gyógyszer is befolyásolhatja a Duzallo hatását.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a következők bármelyikét szedi:

- acetilszalicilsav – láz és fájdalom csillapítására napi 325 mg-nál magasabb adagokban,
- magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például ACE-gátlók, vízhajtók (diuretikumok - a vizeletürítést fokozó gyógyszerek), valamint kalciumcsatorna-blokkolók, például amlodipin,
- a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszerek, pl. szimvasztatin,
- flukonazol – gombák okozta fertőzések kezelésére,
- amiodaron – szívritmuszavarok kezelésére,
- valproinsav, valpromid, fenitoin vagy karbamazepin – görcsrohamok, hangulatzavarok és miglén megelőzésére,

- bupropion – depresszió kezelésére, illetve a dohányzásról való leszokás elősegítésére,
- szildenafil – férfiaknál merevedési zavar kezelésére,
- fogamzásgátlók – a terhesség megelőzésére alkalmazzák, beleértve a szájon át szedett fogamzásgátlókat (mint például a fogamzásgátló tablettát), injekciókat, tapaszokat és implantátumokat is,
- kumarin véralvadást gátlók – a vérrögök kialakulásának megelőzésére és kezelésére,
- antibiotikumok, például ampicillin vagy amoxicillin,
- AIDS/HIV kezelésére szolgáló gyógyszerek, például didanozin, efavirenz,
- klórpropamid, amely cukorbetegség kezelésére szolgál,
- teofillin, amely légzési problémák kezelésére szolgál,
- az immunválasz csökkentésére szolgáló gyógyszerek (immunszuppresszánsok), például ciklosporin, azatioprin,
- vidarabin, amely herpesz és bárányhimlő kezelésére szolgál,
- citosztatikumok (például ciklofoszfamid, doxorubicin, bleomicin, prokarbazin, alkilálószer, merkaptopurin), amelyek daganatos, illetve reumatikus betegségek kezelésére szolgálnak,
- alumínium-hidroxid, amely gyomorfégés, valamint sav okozta gyomorbántalom kezelésére szolgál (a két gyógyszer bevétele között legalább 3 órát kell hagynia).

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), akkor a Duzallo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A Duzallo alkalmazása terhesség alatt lehetőleg kerülendő. Kérje kezelőorvosa tanácsát.

A Duzallo alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt, mivel az allopurinol bekerül az anyatejbe.

Előfordulhat, hogy a hormonális fogamzásgátlók (lehetséges beletartoznak a szájon át, a bőrön át alkalmazható és a beültethető formák is), nem megbízhatók, ha alkalmazásuk alatt Duzallo-t szed. Megfontolandó egyéb fogamzásgátló módszer alkalmazása. Kérje kezelőorvosa tanácsát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Duzallo álmosságot, szédülést vagy bizonytalanságérzést okozhat. Ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, ha Ön érintett.

A Duzallo laktózt tartalmaz

A Duzallo tablettát laktózt (tej cukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Duzallo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. A Duzallo választandó hatáserőssége az önálló tablettát formájában már alkalmazott allopurinol-dózistól függ, és kezelőorvosa fogja meghatározni. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt, ha még további allopurinol-adagok szükségesek.

A Duzallo egy tablettát, amelyet szájon át kell bevenni. A készítmény ajánlott adagja 1 tablettát naponta egyszer, reggel.

Napi 1 tablettánál többet ne vegyen be.

A tablettát reggel, egészben, vízzel nyelje le, reggeli után. A nap folyamán igyon bőséges mennyiségű vizet a vesekövek kockázatának csökkentése érdekében.

Ha az előírtnál több Duzallo-t vett be

Ha az előírtnál többet vett be ebből a gyógyszerből, azonnal beszéljen egy orvossal vagy menjen a legközelebbi kórházba. Előfordulhat hányinger vagy hányás, szédülés vagy hasmenés.

Ha elfelejtette bevenni a Duzallo-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Várjon, és a következő adag Duzallo-t másnap reggel vegye be.

Ha idő előtt abbahagyja a Duzallo szedését

Ne hagyja abba a Duzallo szedését anélkül, hogy először kezelőorvosával beszélne, még akkor sem, ha jobban érzi magát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Veseproblémák

Ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli, **hagyja abba a Duzallo szedését, és azonnal forduljon orvoshoz**, ezek ugyanis veseproblémát jelezhetnek – sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

A tünetek közé a következők tartozhatnak:

Nem gyakori – 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- deréktáji fájdalom (a bordái alatt és a csípőcsontja felett),
- hányinger,
- hányás,
- a vizeletürítés megváltozása vagy nehéz vizeletürítés,
- fáradtság vagy rossz közérzet vagy étvágytalanság.

Túlérzékenység

Ha túlérzékenységi (allergiás) reakció lépett fel Önnél, **hagyja abba a Duzallo szedését, és azonnal forduljon orvoshoz**.

A tünetek közé a következők tartozhatnak:

Nem gyakori – 100 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érinthet

- a bőr hámhámlása, hólyagok vagy sebek az ajkakon és a szájbán,
- nagyon ritkán a tünetek közé tartozhat a hirtelen kialakuló sípoló légzés, a remegés, a mellkasi szorítás és az asztma,
- láz, bőrpírítás, ízületi fájdalom és a vérképben, valamint a májműködést jelző laborvizsgálati eredményekben jelentkező kóros eltérések (ezek többszervi érzékenység tünetei lehetnek)

Ritka – 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- potenciálisan életveszélyes bőrkütiések (Stevens-Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis), amelyek kezdetben a törzsen, vöröses, céltáblaszerű pöttyök vagy kör alakú foltok formájában jelennek meg, középen hólyaggal. A vizsgálandó további tünetek közé az alábbiak tartoznak:

- o a szájjüregben, a torokban, az orrüregben, a nemi szervekben kialakuló fekélyek és kötőhártya-gyulladás (vörös, duzzadt szemek),
- o a bőr kiterjedt hólyagos elváltozásai vagy hámhámlása,
- o influenzaszerű tünetek

Nagyon ritka – 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- az ajkak, a nyelv, az arc, a torok bedagadása, nyelési nehézség vagy nehézlégzés vagy kiemelkedő, vörös, viszkető bőrterületek/csalánkiütések (angiooedema)
- A Duzallo befolyásolhatja a vért, ami a szokásosnál fokozottabb hajlamot eredményezhet véraláfutások kialakulására, illetve torokgyulladást vagy fertőzés egyéb jeleit idézheti elő. Ezek

a hatások általában máj- vagy vesebetegségekben szenvedő betegeknél fordulnak elő (agranulocytosis).

Egyéb mellékhatások

Gyakori – 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- a pajzsmirigy-stimuláló hormon emelkedett szintje a vérben,
- influenza,
- fejfájás,
- vörsvizsgálat során észlelt emelkedett kreatininszint (ami veseproblémákra utalhat),
- gyomorégés (savas reflux).
- bőrkiütés.

Nem gyakori – 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- vesekövek,
- veseműködési zavar lép fel,
- bőrreakciók, beleértve a vörös, viszkető bőrt, dudoros bőrkiütést (csalánkiütés) és a napfénynek kitett helyeken lévő bőrkiütést.
- kiszáradás (túl sok folyadék elvesztése a szervezetből),
- hányinger vagy hányás,
- hasmenés,
- májfunkciós vizsgálatok kóros eredménye.

Ritka – 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- a máj betegsége (májgyulladás).

Nagyon ritka – 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- mellkasi fájdalom, lassú szívverés, magas vérnyomás vagy lassú pulzus,
- vérhányás (visszatérő vérhányás [hematemézis]), nagyobb mennyiségű zsír jelenléte a székletben (zsírszékelés),
- a szájnyalvóhártya gyulladása (sztomatitisz), a székletürítés gyakoriságának megváltozása, (a székletürítés megváltozása),
- hajhullás vagy a haj elszíneződése,
- kóros glükózanyagcsere (cukorbetegség; kezelőorvosa valószínűleg megméri majd a vércukorszintjét, hogy ellenőrizze ennek esetleges fennállását),
- magas koleszterinszint a vérben (hiperlipidémia),
- depresszió,
- kóma,
- gyengeség, zsibbadás, az állás bizonytalansága, az izmok bénulása (paralízis) vagy eszméletvesztés,
- az izommozgások irányítására való képtelenség (ataxia),
- bizsergő, csiklandozó, szúró vagy égő érzés (parestézia),
- fejfájás, szédülés, álmoság vagy látászavar,
- a szem elfelhősödése (szürkehályog),
- az ízérzés megváltozása,
- vér a vizeletben (haematuria),
- férfiaknál nemzőképtelenség vagy merevedési zavar,
- az emlő megnagyobbodása férfiaknál és nőknél egyaránt,
- folyadék felhalmozódása, amely duzzanatot (vizenyőt) okoz, különösen bokatáján,
- izomfájdalmak,
- fájdalmas kelés a bőrön,
- idegkárosodás, ami zsibbadást, fájdalmat és gyengeséget okozhat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Duzallo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon vagy a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh.) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérje meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Duzallo?

A hatóanyag az allopurinol és a lezinurad.

A Duzallo 200 mg/200 mg filmtabletta 200 mg allopurinolt és 200 mg lezinuradot tartalmaz filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

- tablettá mag: hidroxipropilcellulóz, mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, kroszpovidon, magnézium-sztearát.
- filmbevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E171), triacetin, sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172)

Milyen a Duzallo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Duzallo 200 mg/200 mg filmtabletta halvány rózsaszínű, hosszúkás tablettá egyik oldalán „LES200” és „ALO200” bevéssel.

A Duzallo 200 mg/200 mg tablettá 10, 30, illetve 100 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Portugal

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

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

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

Grunenthal 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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu>.

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Duzallo 300 mg/200 mg filmtabletta allopurinol/lezinurad

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Duzallo és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Duzallo szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Duzallo-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Duzallo-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Duzallo és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Duzallo allopurinol és lezinurad kombinációját tartalmaz. Köszvény kezelésére szolgál felnőtt betegeknek abban az esetben, ha az Ön magában alkalmazott allopurinol nem tartja megfelelően karban a köszvényt. A köszvény az ízületi gyulladások egyik fajtája, amelyet az ízületek körül felhalmozódó húgysavkristályok okoznak. A vérben lévő húgysav mennyiségét csökkentve a Duzallo megállítja ezt a felhalmozódást, és megelőzheti a további ízületi károsodást.

2. Tudnivalók a Duzallo szedése előtt

Ne szedje a Duzallo-t:

- ha allergiás az allopurinolra, a lezinuradra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnél tumor lízis szindrómája van – a daganatsejtek gyors szétesése, ami magas húgysavszintet okozhat.
- ha Önnél Lesch-Nyhan-szindrómája van – egy gyermekkorban kezdődő ritka, öröklött betegség, amelyben túl sok húgysav van a vérben.
- ha az Ön veséi nagyon rosszul működnek, vagy végstádiumú vesebetegsége van (amikor a vesék már nem képesek elég jól működni ahhoz, hogy a szervezet igényeit el tudják látni).
- ha veseátültetésen esett át.
- ha Ön művesekezelésben részesül.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Duzallo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével:

- ha szívelégtelensége vagy más szívbetegsége van vagy volt korábban
 - ha a köszvénye súlyosbodik
- Egyes embereknél több köszvényes roham (hirtelen vagy erős fájdalom, valamint egy ízület duzzanata, más néven a köszvény fellángolása) fordulhat elő, amikor elkezdik alkalmazni a Duzallo-t, valamint a kezelés első hetei és hónapjai alatt. Ha ez bekövetkezik, folytassa tovább a Duzallo szedését, és beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Ettől a gyógyszer még hat, és csökkenti a húgysavszintet. Az idő múlásával a köszvényes rohamai ritkábban jelentkeznek majd, ha továbbra is folytatja a Duzallo szedését, ahogy azt a kezelőorvosa javasolta Önnek. Kezelőorvosa egyéb gyógyszereket adhat Önnek a köszvényes rohamok tüneteinek megelőzésére, illetve kezelésére, valamint el fogja mondani Önnek, hogy mennyi ideig szedje ezeket a gyógyszereket.
- ha pajzsmirigybetege van.

Kiütés és bőrtünetek

Allopurinolt szedő betegeknél súlyos bőrkiütés (túlérzékenységi szindróma, Stevens-Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis) jelentkezett. A kiütés együtt járhat a szájjüregben, a torokban, az orrüregben, a nemi szerveken kialakuló fekélyekkel, valamint kötőhártya-gyulladással (vörös, duzzadt szemek). Ezek a súlyos bőrkiütések gyakran influenzaszerű tünetek, például láz, fejfájás, testfájdalom után jelentkeznek. A kiütések nagy testfelületet érinthetnek, és a bőr felhólyagosodásával és hámlásával járhatnak. Ezek a súlyos bőrreakciók gyakoribbak lehetnek:

- han kínai, thai vagy koreai származású egyéneknél,
- vesebetegeknél, és azoknál, akik vízhajtóval (a vizelet mennyiségét fokozó gyógyszerrel) egyidejűleg szedik ezt a gyógyszert.

Ha bőrkiütés vagy ezen bőrtünetek bármelyike kialakul Önénél, **hagyja abba a gyógyszer szedését, és azonnal forduljon kezelőorvosához.**

Veseproblémák

A Duzallo súlyos veseproblémákat okozhat (lásd 4. pont). Kezelőorvosa a Duzallo-kezelés elkezdése előtt és a Duzallo-kezelés alatt ellenőrizni fogja, hogy mennyire működnek jól a veséi. Kezelőorvosa leállíthatja a Duzallo alkalmazását, ha az Ön vérvizsgálati eredményei azt mutatják, hogy megváltozott a veseműködése, vagy ha Ön vesebetegség tüneteit észleli. Amikor javul a veseműködése, kezelőorvosa mondhatja Önnek, hogy kezdje el újra a Duzallo-kezelést.

Gyermekek és serdülők

A Duzallo alkalmazása gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél nem javasolt.

Egyéb gyógyszerek és a Duzallo

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Erre azért van szükség, mert a Duzallo befolyásolhatja néhány más gyógyszer hatását. Néhány egyéb gyógyszer is befolyásolhatja a Duzallo hatását.

Mondja el kezelőorvosának vagy gyógyszerészének, ha a következők bármelyikét szedi:

- acetilszalicilsav – láz és fájdalom csillapítására napi 325 mg-nál magasabb adagokban,
- magas vérnyomás kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például ACE-gátlók, vízhajtók (diuretikumok - a vizeletürítést fokozó gyógyszerek), valamint kalciumcsatorna-blokkolók, például amlodipin,
- a magas koleszterinszint kezelésére alkalmazott gyógyszerek, pl. szimvasztatin,
- flukonazol – gombák okozta fertőzések kezelésére,
- amiodaron – szívritmuszavarok kezelésére,
- valproinsav, valpromid, fenitoin vagy karbamazepin – görcsrohamok, hangulatzavarok és miglén megelőzésére,

- bupropion – depresszió kezelésére, illetve a dohányzásról való leszokás elősegítésére,
- szildenafil – férfiaknál merevedési zavar kezelésére,
- fogamzásgátlók – a terhesség megelőzésére alkalmazzák, beleértve a szájon át szedett fogamzásgátlókat (mint például a fogamzásgátló tablettát), injekciókat, tapaszokat és implantátumokat is,
- kumarin véralvadást gátlók – a vérrögök kialakulásának megelőzésére és kezelésére,
- antibiotikumok, például ampicillin vagy amoxicillin,
- AIDS/HIV kezelésére szolgáló gyógyszerek, például didanozin, efavirenz,
- klórpropamid, amely cukorbetegség kezelésére szolgál,
- teofillin, amely légzési problémák kezelésére szolgál,
- az immunválasz csökkentésére szolgáló gyógyszerek (immunszuppresszánsok), például ciklosporin, azatioprin,
- vidarabin, amely herpesz és bárányhimlő kezelésére szolgál,
- citosztatikumok (például ciklofoszfamid, doxorubicin, bleomicin, prokarbazin, alkilálószer, merkaptopurin), amelyek daganatos, illetve reumatikus betegségek kezelésére szolgálnak,
- alumínium-hidroxid, amely gyomorfégés, valamint sav okozta gyomorbántalom kezelésére szolgál (a két gyógyszer bevétele között legalább 3 órát kell hagynia).

Ha a fentiek bármelyike vonatkozik Önre (vagy nem biztos benne), akkor a Duzallo szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A Duzallo alkalmazása terhesség alatt lehetőleg kerülendő. Kérje kezelőorvosa tanácsát.

A Duzallo alkalmazása nem javallt a szoptatás alatt, mivel az allopurinol bekerül az anyatejbe.

Előfordulhat, hogy a hormonális fogamzásgátlók (lehetséges betartoznak a szájon át, a bőrön át alkalmazható és a beültethető formák is), nem megbízhatók, ha alkalmazásuk alatt Duzallo-t szed. Megfontolandó egyéb fogamzásgátló módszer alkalmazása. Kérje kezelőorvosa tanácsát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Duzallo álmosságot, szédülést vagy bizonytalanságérzést okozhat. Ne vezessen gépjárművet, illetve ne kezeljen gépeket, ha Ön érintett.

A Duzallo laktózt tartalmaz

A Duzallo tablettát laktóz (tej cukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Duzallo-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. A Duzallo választandó hatáserőssége az önálló tablettát formájában már alkalmazott allopurinol-dózistól függ, és kezelőorvosa fogja meghatározni. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt, ha még további allopurinol-adagok szükségesek.

A Duzallo egy tablettát, amelyet szájon át kell bevenni. A készítmény ajánlott adagja 1 tablettát naponta egyszer, reggel.

Napi 1 tablettánál többet ne vegyen be.

A tablettát reggel, egészben, vízzel nyelje le, reggeli után. A nap folyamán igyon bőséges mennyiségű vizet a vesekövek kockázatának csökkentése érdekében.

Ha az előírtnál több Duzallo-t vett be

Ha az előírtnál többet vett be ebből a gyógyszerből, azonnal beszéljen egy orvossal vagy menjen a legközelebbi kórházba. Előfordulhat hányinger vagy hányás, szédülés vagy hasmenés.

Ha elfelejtette bevenni a Duzallo-t

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására. Várjon, és a következő adag Duzallo-t másnap reggel vegye be.

Ha idő előtt abbahagyja a Duzallo szedését

Ne hagyja abba a Duzallo szedését anélkül, hogy először kezelőorvosával beszélne, még akkor sem, ha jobban érzi magát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Veseproblémák

Ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli, **hagyja abba a Duzallo szedését, és azonnal forduljon orvoshoz**, ezek ugyanis veseproblémát jelezhetnek – sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége:

A tünetek közé a következők tartozhatnak:

Nem gyakori – 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- deréktáji fájdalom (a bordái alatt és a csípőcsontja felett),
- hányinger,
- hányás,
- a vizeletürítés megváltozása vagy nehéz vizeletürítés,
- fáradtság vagy rossz közérzet vagy étvágytalanság.

Túlérzékenység

Ha túlérzékenységi (allergiás) reakció lépett fel Önnél, **hagyja abba a Duzallo szedését, és azonnal forduljon orvoshoz**.

A tünetek közé a következők tartozhatnak:

Nem gyakori – 100 beteg közül kevesebb mint 1 beteget érinthet

- a bőr hámlása, hólyagok vagy sebek az ajkakon és a szájban,
- nagyon ritkán a tünetek közé tartozhat a hirtelen kialakuló sípoló légzés, a remegés, a mellkasi szorítás és az asztma,
- láz, bőrpírítás, ízületi fájdalom és a vérképben, valamint a májműködést jelző laborvizsgálati eredményekben jelentkező kóros eltérések (ezek többszervi érzékenység tünetei lehetnek)

Ritka – 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- potenciálisan életveszélyes bőrkütiések (Stevens-Johnson-szindróma, toxicus epidermalis necrolysis), amelyek kezdetben a törzsen, vöröses, céltáblaszerű pöttyök vagy kör alakú foltok formájában jelennek meg, középen hólyaggal. A vizsgálandó további tünetek közé az alábbiak tartoznak:

- o a szájüregben, a torokban, az orrüregben, a nemi szervekben kialakuló fekélyek és kötőhártya-gyulladás (vörös, duzzadt szemek),
- o a bőr kiterjedt hólyagos elváltozásai vagy hámlása,
- o influenzaszerű tünetek

Nagyon ritka – 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- az ajkak, a nyelv, az arc, a torok bedagadása, nyelési nehézség vagy nehézlégzés vagy kiemelkedő, vörös, viszkető bőrterületek/csalánkiütések (angiooedema)
- A Duzallo befolyásolhatja a vért, ami a szokásosnál fokozottabb hajlamot eredményezhet véraláfutások kialakulására, illetve torokgyulladást vagy fertőzés egyéb jeleit idézheti elő. Ezek

a hatások általában máj- vagy vesebetegségekben szenvedő betegeknél fordulnak elő (agranulocytosis).

Egyéb mellékhatások

Gyakori – 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- a pajzsmirigy-stimuláló hormon emelkedett szintje a vérben,
- influenza,
- fejfájás,
- vörizsgálat során észlelt emelkedett kreatininszint (ami veseproblémákra utalhat),
- gyomorfájdalom (savas reflux).
- bőrkéreg.

Nem gyakori – 100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- vesekövek,
- veseműködési zavar lép fel,
- bőrreakciók, beleértve a vörös, viszkető bőrt, dudoros bőrkéreg (csalánkiütés) és a napfénynek kitett helyeken lévő bőrkéreg.
- kiszáradás (túl sok folyadék elvesztése a szervezetből),
- hányinger vagy hányás,
- hasmenés,
- májfunkciós vizsgálatok káros eredménye.

Ritka – 1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- a máj betegsége (májgyulladás).

Nagyon ritka – 10 000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- mellkasi fájdalom, lassú szívverés, magas vérnyomás vagy lassú pulzus,
- vérhányás (visszatérő vérhányás [hematemézis]), nagyobb mennyiségű zsír jelenléte a székletben (zsírszékelés),
- a szájnálkahártya gyulladása (sztomatitisz), a székletürítés gyakoriságának megváltozása, (a székletürítés megváltozása),
- hajhullás vagy a haj elszíneződése,
- káros glükózanyagcsere (cukorbetegség; kezelőorvosa valószínűleg megméri majd a vércukorszintjét, hogy ellenőrizze ennek esetleges fennállását),
- magas koleszterinszint a vérben (hiperlipidémia),
- depresszió,
- kóma,
- gyengeség, zsibbadás, az állás bizonytalansága, az izmok bénulása (paralízis) vagy eszméletvesztés,
- az izommozgások irányítására való képtelenség (ataxia),
- bizsergő, csiklandozó, szúró vagy égő érzés (parestézia),
- fáradtság, szédülés, álmoság vagy látászavar,
- a szem elfelhősödése (szürkehályog),
- az ízérzés megváltozása,
- vér a vizeletben (haematuria),
- férfiaknál nemzőképtelenség vagy merevedési zavar,
- az emlő megnagyobbodása férfiaknál és nőknél egyaránt,
- folyadék felhalmozódása, amely duzzanatot (vizenyőt) okoz, különösen bokátájon,
- izomfájdalmak,
- fájdalmas kelés a bőrön,
- idegkárosodás, ami zsibbadást, fájdalmat és gyengeséget okozhat.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Duzallo-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon vagy a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő (Felhasználható/Felh.) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérje meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Duzallo?

A hatóanyag az allopurinol és a lezinurad.

A Duzallo 300 mg/200 mg filmtabletta 300 mg allopurinolt és 200 mg lezinuradot tartalmaz filmtablettánként.

Egyéb összetevők:

- tablettá mag: hidroxipropilcellulóz, mikrokristályos cellulóz, laktóz-monohidrát, kroszpovidon, magnézium-sztearát.
- filmbevonat: hipromellóz, titán-dioxid (E171), triacetin, sárga vas-oxid (E172), vörös vas-oxid (E172)

Milyen a Duzallo külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Duzallo 300 mg/200 mg filmtabletta narancssárga, hosszúkás, kissé barnás tablettá egyik oldalán „LES200” és „ALO300” bevésszel.

A Duzallo 300 mg/200 mg tablettá 10, 30, illetve 100 db tablettát tartalmazó buboréksomagolásban kerül forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Portugal

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

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

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

Grunenthal 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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
<http://www.ema.europa.eu>.