

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**Medicinale non più autorizzato**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Duzallo 200 mg/200 mg compresse rivestite con film

Duzallo 300 mg/200 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### Duzallo 200 mg/200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di allopurinolo e 200 mg di lesinurad.

#### Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 102,6 mg di lattosio (come monoidrato).

#### Duzallo 300 mg/200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di allopurinolo e 200 mg di lesinurad.

#### Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 126,3 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

#### Duzallo 200 mg/200 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore rosa pallido, di forma oblunga, delle dimensioni di 7 x 17 mm. Le compresse rivestite con film presentano l'incisione "LES200" e "ALO200" su di un lato.

#### Duzallo 300 mg/200 mg compresse rivestite con film

Comprese rivestite con film di colore arancione e leggermente brunito, di forma oblunga, delle dimensioni di 8 x 19 mm.

Le compresse rivestite con film presentano l'incisione "LES200" e "ALO300" su di un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Duzallo è indicato per il trattamento dell'iperuricemia in pazienti adulti con gotta che non abbiano raggiunto livelli sierici target di acido urico con una dose adeguata di allopurinolo in monoterapia.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La titolazione della dose di allopurinolo fino al raggiungimento della dose adeguata deve essere effettuata prima che il paziente passi al trattamento con Duzallo.

La scelta della dose di Duzallo dipende dalla dose di allopurinolo assunta come singola(e) compressa(e).

La dose raccomandata è una compressa di Duzallo (200 mg/200 mg o 300 mg/200 mg) una volta al giorno. Questa è anche la dose massima giornaliera di Duzallo (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti che sono attualmente trattati con dosi di allopurinolo superiori a 300 mg possono essere passati a Duzallo 200 mg/200 mg o Duzallo 300 mg/200 mg e devono ricevere dosi complementari di allopurinolo per coprire la dose totale di allopurinolo assunta prima del passaggio a Duzallo.

I pazienti devono ricevere istruzioni per mantenere un buono stato di idratazione.

I pazienti devono essere avvertiti che il mancato rispetto di queste istruzioni potrebbe aumentare il rischio di insorgenza di eventi renali (vedere paragrafo 4.4).

Il livello sierico target di acido urico è inferiore a 6 mg/dL (360 µmol/L). Nei pazienti con tofi o sintomi persistenti, il valore di riferimento è inferiore a 5 mg/dL (300 µmol/L). I test per misurare il livello sierico target di acido urico possono essere eseguiti dopo 4 settimane per prendere in considerazione l'aggiustamento del trattamento al fine di raggiungere il livello sierico target di acido urico. Deve essere valutata l'opportunità di una profilassi contro la riacutizzazione della gotta (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani (≥ 65 anni)*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in base all'età (vedere paragrafo 5.2); tuttavia, i pazienti anziani hanno maggiori probabilità di avere una funzionalità renale ridotta (vedere le raccomandazioni posologiche per il danno renale). L'esperienza in pazienti molto anziani (≥ 75 anni) è limitata.

##### *Danno renale*

Duzallo è controindicato in pazienti con danno renale severo (CrCL inferiore a 30 mL/min), con malattia renale allo stadio terminale, in pazienti in dialisi o in pazienti sottoposti a trapianto di rene (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Sulla base del suo meccanismo d'azione, lesinurad potrebbe non essere efficace in questi pazienti (vedere paragrafo 5.1). Duzallo deve essere usato con cautela nei pazienti con una CrCL compresa tra 30 e meno di 45 mL/min (l'esperienza con lesinurad nei pazienti con CrCL stimata (eCrCL) inferiore a 45 mL/min è limitata).

##### *Compromissione epatica*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (classi di Child-Pugh A e B) (vedere paragrafo 5.2). Duzallo non è stato studiato in pazienti con compromissione epatica severa; pertanto, non possono essere fornite raccomandazioni sulla posologia di Duzallo.

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Duzallo in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Duzallo deve essere assunto al mattino con cibo e acqua.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con sindrome da lisi tumorale o sindrome di Lesch-Nyhan.

Danno renale severo (CrCL inferiore a 30 mL/min), malattia renale allo stadio terminale, soggetti sottoposti a trapianto di reni o pazienti in dialisi (vedere paragrafo 4.2).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Malattia cardiovascolare preesistente

A causa di dati insufficienti su lesinurad, Duzallo non è raccomandato in pazienti con angina instabile, insufficienza cardiaca di classe III o IV secondo la classificazione della New York Heart Association (NYHA), ipertensione non controllata o recente evento di infarto miocardico, ictus o trombosi venosa profonda negli ultimi 12 mesi. Nei pazienti con patologie cardiovascolari in condizioni stabili, il rapporto beneficio/rischio deve essere valutato per ogni paziente in maniera continuativa, prendendo in considerazione il beneficio della riduzione dei livelli di urato rispetto a un potenziale aumento del rischio cardiaco (vedere paragrafo 4.8).

#### Eventi renali

Il trattamento con lesinurad 200 mg in associazione ad allopurinolo è stato associato a una maggiore incidenza di incremento dei livelli sierici di creatinina, che sono correlati a un incremento dell'escrezione renale di acido urico. In seguito all'inizio del trattamento con Duzallo possono insorgere reazioni avverse correlate alla funzione renale (vedere paragrafo 4.8).

La funzione renale deve essere valutata prima di iniziare il trattamento con Duzallo e in seguito deve essere monitorata periodicamente (ad es. 4 volte all'anno), sulla base di valutazioni cliniche, quali funzione renale al basale, deplezione di volumi, patologie concomitanti o medicinali concomitanti. Pazienti con incrementi di creatinina sierica superiori a 1,5 volte il valore pre-trattamento devono essere monitorati attentamente. Il trattamento con Duzallo deve essere interrotto se i livelli sierici di creatinina sono più alti di oltre 2 volte rispetto al valore rilevato prima del trattamento o nel caso in cui il valore assoluto della creatinina sierica sia più alto di 4,0 mg/dL. Il trattamento deve essere interrotto nei pazienti che riferiscono sintomi che possano indicare l'insorgenza di nefropatia acuta da acido urico, quali dolore al fianco, nausea o vomito, e devono essere misurati immediatamente i livelli sierici di creatinina. Il trattamento con Duzallo non deve essere ripreso se non esiste un'altra spiegazione per le anomalie della creatinina sierica.

#### Effetto del genotipo CYP2C9

I pazienti che sono notoriamente metabolizzatori lenti di CYP2C9 devono essere trattati con cautela, in quanto è possibile che lesinurad incrementi il potenziale rischio di reazioni avverse correlate alla funzione renale (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

## Sindrome da ipersensibilità, sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi tossica epidermica (TEN)

Le reazioni di ipersensibilità ad allopurinolo possono manifestarsi in molti modi diversi, compresi esantema maculo-papuloso, sindrome da ipersensibilità (nota anche come DRESS) e SJS/TEN. Il trattamento non deve essere ri-somministrato in pazienti con sindrome da ipersensibilità e SJS/TEN. I corticosteroidi possono essere utili per superare le reazioni cutanee di ipersensibilità.

Duzallo e tutte le dosi aggiuntive di allopurinolo devono essere interrotte immediatamente alla prima manifestazione di rash cutaneo indotto da allopurinolo o di altri segni che potrebbero indicare una reazione allergica e se necessario devono essere fornite cure mediche addizionali.

Le reazioni di ipersensibilità ad allopurinolo possono aumentare nei pazienti con ridotta funzione renale trattati con diuretici (in particolare tiazidici) in concomitanza con Duzallo (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

### Allele HLA-B\*5801

È stato dimostrato che l'allele HLA-B\*5801 è associato al rischio di sviluppare la sindrome da ipersensibilità e SJS/TEN correlate ad allopurinolo. La frequenza dell'allele HLA-B\*5801 varia notevolmente tra le varie etnie: fino al 20% nella popolazione Cinese Han, 8-15% nella Thai, circa il 12% nella popolazione Coreana e 1-2% nei soggetti di origine Giapponese o Europea. Si deve prendere in considerazione lo screening per HLA-B\*5801 prima di iniziare il trattamento con allopurinolo nei sottogruppi di pazienti in cui la prevalenza di questo allele è notoriamente elevata. La malattia renale cronica può aumentare ulteriormente il rischio in questi pazienti. Se non è disponibile alcuna genotipizzazione di HLA-B\*5801 per i pazienti di discendenza Cinese Han, Thai o Coreana, prima di iniziare la terapia i benefici devono essere valutati attentamente e deve essere considerato se essi superino i possibili rischi più alti. Non è stato stabilito l'uso della genotipizzazione nelle altre popolazioni di pazienti. Se il paziente è un portatore non di HLA-B\*5801, in particolare nei soggetti che sono di discendenza Cinese Han, Thai o Coreana, il trattamento con allopurinolo non deve essere iniziato a meno che non ci siano altre opzioni terapeutiche ragionevoli e che i benefici siano ritenuti essere superiori ai rischi. È necessario prestare particolare attenzione ad eventuali segnali di sindrome da ipersensibilità o SJS/TEN e il paziente deve essere informato della necessità di interrompere immediatamente il trattamento alla prima comparsa dei sintomi.

SJS/TEN può comunque manifestarsi in pazienti che sono risultati negativi a HLA-B\*5801 a prescindere dalla loro origine etnica.

### Attacchi acuti di gotta (riacutizzazioni della gotta)

Dopo l'inizio della terapia con Duzallo, possono verificarsi riacutizzazioni della gotta. Ciò è dovuto alla riduzione dei livelli sierici di acido urico, che determina la mobilizzazione di urato dai depositi tissutali. Deve essere valutata l'opportunità di una profilassi contro la riacutizzazione della gotta (vedere paragrafo 4.2).

Non è necessario interrompere Duzallo in seguito a una riacutizzazione della gotta. La riacutizzazione della gotta deve essere gestita contemporaneamente in modo opportuno per il singolo paziente. Il trattamento continuo con Duzallo diminuisce la frequenza di riacutizzazioni della gotta.

### Ritenzione di calcoli renali di acido urico

Una terapia adeguata con allopurinolo induce la dissoluzione di grossi calcoli di acido urico nella pelvi renale, con la remota possibilità di ritenzione dei calcoli nell'uretere.

## Disturbi della tiroide

In uno studio di estensione a lungo termine, in aperto, è stato osservato un incremento dei valori di TSH ( $> 5,5 \mu\text{UI/mL}$ ) in pazienti in terapia a lungo termine con allopurinolo (5,8%). È richiesta cautela nell'uso di allopurinolo in pazienti con alterazione della funzione tiroidea.

## Interazioni clinicamente significative con altri medicinali

### *Substrati di CYP3A*

Lesinurad è un induttore lieve - moderato del CYP3A (vedere paragrafo 4.5). Un effetto induttivo di lesinurad è atteso dopo 2-3 settimane di co-somministrazione continua con Duzallo. Si raccomanda il monitoraggio addizionale dei livelli di lipidi e della pressione arteriosa nei pazienti che usano medicinali ipolipidizzanti (come lovastatina o simvastatina) o antipertensivi (come amlodipina, felodipina o nisoldipina) che sono substrati sensibili del CYP3A, poiché la loro efficacia potrebbe essere ridotta (vedere paragrafo 4.5).

### *Contraccettivi ormonali*

I contraccettivi ormonali, incluse le forme orali, iniettabili, transdermiche e impiantabili, potrebbero risultare non affidabili in caso di co-somministrazione con Duzallo. Le donne in età fertile devono usare ulteriori metodi contraccettivi e non devono fare affidamento unicamente sulla contraccezione ormonale durante il trattamento con Duzallo (vedere paragrafi 4.5 e 4.6).

## Intolleranza al lattosio

Duzallo contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Uso concomitante non raccomandato con:

#### *Salicilati e principi attivi uricosurici non selettivi come probenecid*

I salicilati a dosi superiori a 325 mg al giorno possono ridurre l'attività ipouricemizzante sierica di lesinurad e non devono essere co-somministrati con Duzallo. Non ci sono restrizioni per le dosi di salicilati pari o inferiori a 325 mg al giorno (ossia per la protezione cardiovascolare).

Una riduzione costante dei livelli sierici di acido urico è stata osservata nei pazienti trattati con basse dosi di acido acetilsalicilico negli studi clinici controllati verso placebo in associazione ad allopurinolo o febuxostat.

L'escrezione renale dell'ossipurinolo, il principale metabolita terapeuticamente attivo di allopurinolo, avviene con un meccanismo simile a quello dell'acido urico.

Nei casi di co-somministrazione con medicinali con nota attività uricosurica non selettiva, come probenecid, o alte dosi di salicilati possono accelerare l'escrezione di ossipurinolo. Questo può ridurre l'attività terapeutica di Duzallo che contiene il principio attivo allopurinolo, sebbene la sua rilevanza debba essere valutata caso per caso.

#### *Ampicillina/amoxicillina*

Un incremento della frequenza di rash cutaneo è stato segnalato tra i pazienti trattati con ampicillina o amoxicillina in concomitanza con allopurinolo rispetto ai pazienti che non assumevano entrambi i medicinali. Non è stata stabilita la causa dell'associazione segnalata. Si raccomanda tuttavia che nei pazienti trattati con Duzallo, che contiene il principio attivo allopurinolo, venga utilizzata un'alternativa all'ampicillina o all'amoxicillina, laddove disponibile.

#### *Didanosina*

Nei volontari sani e in pazienti HIV-positivi trattati con didanosina, la concentrazione plasmatica massima ( $C_{\text{max}}$ ) e i valori dell'area sotto la curva (AUC) di didanosina plasmatica erano approssimativamente raddoppiati in seguito al trattamento concomitante con allopurinolo (300 mg al

giorno) ma senza interferenze sull'emivita terminale. La co-somministrazione di questi 2 principi attivi non è generalmente raccomandata. Qualora l'uso concomitante fosse inevitabile, può essere necessario ridurre la dose di didanosina e i pazienti devono essere attentamente monitorati.

#### *Inibitori dell'epossido idrossilasi (ad es., acido valproico, valpromide)*

Gli inibitori dell'epossido idrossilasi microsomiale (mEH) (ad es. acido valproico, valpromide) possono interferire con il metabolismo di lesinurad. Duzallo non deve essere somministrato con inibitori di mEH.

#### Uso concomitante che deve essere preso in considerazione

##### *Diuretici*

Un aumentato rischio di ipersensibilità è stato segnalato quando allopurinolo viene somministrato con diuretici, in particolare tiazidici, soprattutto in presenza di danno renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

##### *Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE)*

L'uso concomitante di allopurinolo e ACE-inibitori può portare a un aumentato rischio di ipersensibilità, in particolare in presenza di danno renale preesistente.

##### *6-mercaptopurina e azatioprina*

Le concentrazioni sieriche di 6-mercaptopurina e azatioprina possono raggiungere livelli tossici a meno che non si intervenga con riduzioni delle dosi. I pazienti trattati con Duzallo, che contiene il principio attivo allopurinolo, e con 6-mercaptopurina o azatioprina devono ridurre la dose assunta di 6-mercaptopurina o azatioprina del 25% rispetto alla dose prevista. I pazienti devono essere monitorati attentamente per la risposta terapeutica e la comparsa di tossicità.

##### *Citostatici*

Con la somministrazione di allopurinolo e citostatici (ad es., ciclofosfamide, doxorubicina, bleomicina, procarbazine, agenti alchilanti), la frequenza di discrasie ematiche è maggiore rispetto alla somministrazione di questi principi attivi in monoterapia.

Pertanto, deve essere effettuato periodicamente il monitoraggio della conta ematica.

##### *Vidarabina (adenina arabinoside)*

L'evidenza suggerisce che l'emivita plasmatica dell'adenina arabinoside aumenta in presenza di allopurinolo; pertanto, quando questi due principi attivi vengono somministrati in concomitanza, è necessario prestare particolare attenzione per riconoscere l'aumento degli effetti tossici.

##### *Substrati di CYP3A*

L'induzione da lieve a moderata di CYP3A ad opera di lesinurad può ridurre le esposizioni plasmatiche di medicinali co-somministrati che sono substrati sensibili del CYP3A. In studi di interazione condotti in soggetti sani trattati con lesinurad e substrati di CYP3A, lesinurad ha ridotto le concentrazioni plasmatiche di sildenafil e amlodipina. Gli inibitori della HMG-CoA reduttasi che sono substrati sensibili di CYP3A possono interagire con lesinurad. Negli studi clinici registrativi, una percentuale superiore di pazienti che usavano medicinali ipolipidemizzanti o antipertensivi, che sono substrati del CYP3A, ha richiesto una modifica dei medicinali assunti in concomitanza, quando trattati con lesinurad 200 mg in associazione a un inibitore della xantina ossidasi, rispetto ai soggetti trattati con placebo in associazione a un inibitore della xantina ossidasi (rispettivamente 35% versus 28%). Deve essere presa in considerazione la possibilità di una ridotta efficacia dei medicinali concomitanti somministrati che sono substrati di CYP3A e la loro efficacia (ad es. pressione arteriosa e livelli di colesterolo) deve essere monitorata (vedere paragrafo 4.4).

### *Ciclosporina*

Allopurinolo può aumentare le concentrazioni plasmatiche di ciclosporina quando somministrato in concomitanza. Deve essere presa in considerazione la possibilità del manifestarsi di un maggior numero di reazioni avverse specifiche per la ciclosporina. L'induzione da lieve a moderata di CYP3A ad opera di lesinurad co-somministrato può ridurre o invertire questo effetto. Non ci sono tuttavia dati disponibili.

Nei pazienti trapiantati devono essere effettuate misurazioni frequenti dei livelli di ciclosporina e, se necessario, regolazioni del dosaggio di ciclosporina, in particolare durante l'inizio o la sospensione del trattamento con Duzallo.

### *Contraccettivi ormonali*

Lesinurad è un induttore lieve - moderato di CYP3A e pertanto può ridurre le concentrazioni plasmatiche di alcuni contraccettivi ormonali, riducendo in tale modo l'efficacia contraccettiva (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

### *Substrati di CYP2B6*

Sulla base di dati ottenuti da studi *in vitro*, lesinurad potrebbe essere un debole induttore di CYP2B6, ma questa interazione non è stata clinicamente studiata. Pertanto, si raccomanda il monitoraggio dei pazienti per un'eventuale riduzione dell'efficacia dei substrati di CYP2B6 (ad es. bupropione, efavirenz) quando co-somministrati con lesinurad.

In base a studi di interazione condotti in soggetti sani o pazienti con gotta, lesinurad non ha interazioni clinicamente significative con FANS (naproxene e indometacina) o colchicina.

### *Teofillina*

È stata segnalata l'inibizione del metabolismo della teofillina ad opera di allopurinolo. Il meccanismo dell'interazione può essere spiegato dal coinvolgimento della xantina ossidasi nella biotrasformazione della teofillina nell'uomo. I livelli di teofillina devono essere monitorati nei pazienti sottoposti a terapia con Duzallo.

### *Clorpropamide*

Se Duzallo, che contiene il principio attivo allopurinolo, viene co-somministrato con clorpropamide in pazienti con ridotta funzionalità renale, potrebbe manifestarsi un aumento del rischio di prolungata attività ipoglicemizzante.

### *Inibitori e induttori di CYP2C9*

L'esposizione di lesinurad è superiore quando è co-somministrato con inibitori di CYP2C9. Fluconazolo, un inibitore moderato di CYP2C9, ha aumentato l'AUC (56%) e la  $C_{max}$  (38%) di lesinurad, nonché la quantità di lesinurad immodificato escreta nell'urina. Anche altri inibitori moderati di CYP2C9, tra cui amiodarone, potrebbero avere una analoga influenza sulla farmacocinetica di lesinurad. Pertanto, si raccomanda di usare Duzallo con cautela nei pazienti che assumono inibitori moderati di CYP2C9. Una riduzione dell'esposizione di lesinurad è attesa quando è co-somministrato con induttori di CYP2C9 (ad es. carbamazepina, un moderato induttore di CYP2C9). Monitorare una eventuale riduzione dell'efficacia quando Duzallo è co-somministrato con induttori di CYP2C9.

### *Anticoagulanti cumarinici*

In condizioni sperimentali è stata osservata un'interazione tra allopurinolo e cumarinici. La rilevanza clinica non è chiara. Deve essere presa in considerazione una possibile interazione quando Duzallo viene somministrato a un paziente in terapia con anticoagulanti orali. Tutti i pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici devono essere monitorati con attenzione.

### *Idrossido di alluminio*

Se l'idrossido di alluminio viene assunto in concomitanza, i medicinali contenenti allopurinolo potrebbero avere un effetto ridotto. L'assunzione concomitante dei due medicinali deve avvenire ad almeno 3 ore l'uno dall'altro.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di lesinurad in donne in gravidanza e i dati relativi all'uso di allopurinolo in donne in gravidanza sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali con lesinurad non indicano effetti dannosi diretti o indiretti.

Gli studi con allopurinolo non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Duzallo durante la gravidanza. Le donne in età fertile non devono fare affidamento unicamente sui contraccettivi ormonali (incluse le forme orali, iniettabili, transdermiche e impiantabili) durante il trattamento con Duzallo (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

### Allattamento

Allopurinolo e il suo metabolita ossipurinolo sono escreti nel latte materno. Duzallo non è raccomandato durante l'allattamento.

### Fertilità

L'effetto di lesinurad e allopurinolo sulla fertilità negli esseri umani non è stato studiato.

Nei ratti maschi e femmine non è stato riscontrato alcun effetto di lesinurad sull'accoppiamento o sulla fertilità.

Studi di riproduzione con allopurinolo sono stati condotti in ratti e conigli a dosi fino a venti volte superiori alla dose abituale nell'uomo e si è concluso che la fertilità non è risultata compromessa.

## 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lesinurad non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Tuttavia, considerato che nei pazienti trattati con allopurinolo sono state segnalate reazioni avverse come sonnolenza, vertigini e atassia (vedere paragrafo 4.8), i pazienti devono prestare cautela prima di guidare, usare macchinari o partecipare ad attività pericolose fino a quando non abbiano la certezza ragionevole che Duzallo non influenzi negativamente la loro capacità di guidare o di usare macchinari.

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

La sicurezza di lesinurad 200 mg è stata valutata in studi clinici di fase 3 di terapia combinata (compresi gli studi di estensione). Le reazioni avverse riportate più comunemente durante il trattamento con lesinurad 200 mg sono influenza, malattia da reflusso gastroesofageo, cefalea e aumento del livello di creatinina nel sangue. Le reazioni avverse gravi: insufficienza renale, danno renale e nefrolitiasi, si sono manifestate come non comuni (meno di 1 caso su 100 pazienti) (vedere Tabella 1). Nelle sperimentazioni cliniche, la maggior parte delle reazioni avverse sono state di entità lieve o moderata e si sono risolte durante il proseguimento della terapia con lesinurad. La reazione avversa più comune che ha causato l'interruzione del trattamento con lesinurad è stata l'aumento dei livelli ematici di creatinina (frequenza 0,8%).

Per allopurinolo, l'incidenza degli effetti indesiderati può variare in base alla dose ricevuta e alla somministrazione in associazione ad altri medicinali.

### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate secondo la frequenza e la classificazione per sistemi e organi (SOC). Le categorie di frequenza sono definite secondo le seguenti convenzioni: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) e molto raro ( $< 1/10.000$ ).

La Tabella 1 elenca le reazioni avverse identificate in studi clinici condotti in pazienti trattati con lesinurad 200 mg una volta al giorno in associazione ad allopurinolo e quelle reazioni avverse che sono stabilite per allopurinolo da solo.

**Medicinale non più autorizzato**

**Tabella 1 Reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi e la frequenza**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>
<i>Infezioni ed infestazioni</i>	Influenza			Foruncoli
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>				Linfoma angioimmunoblastico a cellule T
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>				Agranulocitosi*, anemia aplastica*, trombocitopenia*
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>		Ipersensibilità**		
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		Disidratazione		Diabete mellito, iperlipidemia
<i>Disturbi psichiatrici</i>				Depressione
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea			Coma, paralisi, atassia, neuropatia, parestesia, torpore/sonnolenza, disgeusia
<i>Patologie dell'occhio</i>				Cataratta, disturbi della vista (compromissione della visione e visione annebbiata), maculopatia
<i>Patologie dell'orecchio e del labirinto</i>				Vertigine
<i>Patologie cardiache</i>				Angina pectoris, bradicardia
<i>Patologie vascolari</i>				Iperensione
<i>Patologie gastrointestinali</i>	Malattia da reflusso gastroesofageo	Nausea, vomito e diarrea		Ematemesi recidivante, steatorrea, stomatite, frequenza di evacuazione cambiata
<i>Patologie epatobiliari</i>		Test di funzionalità epatica alterati	Epatite	

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Reazione cutanea			Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica, angioedema, eruzione da medicinali, alopecia, alterazione del colore dei capelli
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>				Mialgia
<i>Patologie renali e urinarie</i>		Insufficienza renale***, danno renale, nefrolitiasi	Urolitiasi	Ematuria, azotemia
<i>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</i>				Infertilità maschile, disfunzione erettile, ginecomastia
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>				Edema, malessere generale, astenia
<i>Esami diagnostici</i>	Aumento dei livelli ematici di ormone tireostimolante****, aumento dei livelli ematici di creatinina			

\* Sono state ricevute segnalazioni molto rare di trombocitopenia, agranulocitosi e anemia aplastica, in particolare in soggetti con danno renale e/o funzione epatica compromessa

\*\* Fotodermatosi, reazione di fotosensibilità, dermatite allergica, prurito e orticaria.

\*\*\* Comprende i termini: insufficienza renale, insufficienza renale cronica e insufficienza renale acuta.

\*\*\*\* Il manifestarsi di un incremento dei livelli di ormone tireostimolante (TSH) negli studi pertinenti non ha mostrato alcun impatto sui livelli di T4 libero, né i livelli di TSH erano indicativi di ipotiroidismo subclinico.

#### Descrizioni di reazioni avverse selezionate

##### *Eventi renali*

Duzallo, che contiene lesinurad come principio attivo, causa un aumento dell'escrezione renale di acido urico, che può portare a incrementi temporanei dei livelli sierici di creatinina, reazioni avverse correlate alla funzione renale e calcoli renali (vedere paragrafo 5.1).

### *Sicurezza cardiovascolare*

Negli studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo sulla terapia combinata (CLEAR1 e CLEAR2) (vedere paragrafo 5.1), non sono stati osservati aumenti dell'incidenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) confermati.

### *Ipersensibilità*

Rari casi di ipersensibilità (fotodermatosi, reazione di fotosensibilità, dermatite allergica, prurito e orticaria) sono stati riportati con lesinurad durante lo sviluppo clinico. Nessuno di questi casi è risultato grave o ha richiesto il ricovero in ospedale.

### *Disturbi del sistema immunitario*

Le reazioni di ipersensibilità possono manifestarsi come febbre, reazioni cutanee, brividi e artralgia. Un disturbo di ipersensibilità multiorgano ritardato (noto come sindrome da ipersensibilità o DRESS) con febbre, reazioni cutanee, vasculite, linfadenopatia, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, epatosplenomegalia, test di funzione epatica anomali e sindrome del dotto biliare evanescente (distruzione e scomparsa dei dotti biliari intraepatici) può manifestarsi in combinazioni differenti. Anche altri organi possono essere interessati (ad es., fegato, polmoni, reni, pancreas, miocardio e colon). Al manifestarsi di queste reazioni, che potrebbero comparire in qualsiasi momento durante il trattamento, Duzallo deve essere interrotto immediatamente e in modo definitivo. Il trattamento non deve essere ri-somministrato in pazienti con sindrome da ipersensibilità. Nei casi in cui sono comparse reazioni di ipersensibilità generalizzate, di solito erano presenti patologie renali e/o epatiche, in particolare nei casi di esito fatale.

### *Reazioni cutanee*

Le reazioni cutanee sono le reazioni più comuni e possono manifestarsi in qualsiasi momento durante il trattamento. Possono presentarsi come prurito, reazioni maculopapulari, a volte squamose, a volte purpuriche e raramente esfoliative, come SJS/TEN. Il rischio più elevato di SJS e TEN o di altre gravi reazioni di ipersensibilità è nelle prime settimane di trattamento. Il trattamento non deve essere ri-somministrato nei pazienti con SJS/TEN.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Lesinurad

Non esiste un trattamento specifico in caso di sovradosaggio e i sintomi di sovradosaggio non sono definiti.

### Allopurinolo

In base alla letteratura e dopo l'ingestione di una dose singola di 20 g di allopurinolo, in un paziente si sono manifestati sintomi come nausea, vomito, diarrea e capogiri. In un altro paziente l'assunzione di 22,5 g di allopurinolo non ha provocato reazioni avverse. Non si conosce un antidoto specifico.

Se si sospetta un sovradosaggio, i pazienti devono essere gestiti tramite un trattamento sintomatico e una terapia di supporto che comprenda un'idratazione adeguata. In particolare, in caso di una co-somministrazione di azatioprina o 6-mercaptopurina, sono indicate misure di riduzione dell'assorbimento o di aumento dell'eliminazione, come emodialisi (l'emodialisi può essere presa in considerazione in pazienti con danno renale o compromissione epatica severi).

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antigottosi, preparati che inibiscono la produzione di acido urico.

Codice ATC: M04AA51

#### Meccanismo d'azione

Duzallo contiene lesinurad e allopurinolo, due principi attivi anti-iperuricemici con meccanismi d'azione complementari.

Lesinurad è un inibitore selettivo del riassorbimento di acido urico che inibisce il trasportatore di acido urico URAT1. URAT1 è responsabile della maggior parte del riassorbimento dell'acido urico filtrato dal lume tubulare renale. Inibendo URAT1, lesinurad aumenta l'escrezione di acido urico e diminuisce in tale modo i livelli sierici di acido urico (sUA). Lesinurad inibisce anche OAT4, un trasportatore di acido urico coinvolto nell'iperuricemia indotta da diuretici.

Lesinurad, quando è utilizzato in associazione a un inibitore della xantina ossidasi, aumenta l'escrezione di acido urico sierico e riduce la produzione di acido urico, determinando una diminuzione maggiore di sUA.

Allopurinolo è un inibitore della xantina ossidasi. Allopurinolo e il suo principale metabolita ossipurinolo abbassano i livelli di acido urico nel plasma e nell'urina inibendo la xantina ossidasi, l'enzima che catalizza l'ossidazione di ipoxantina in xantina e xantina in acido urico. Oltre all'inibizione del catabolismo delle purine in alcuni, ma non in tutti i pazienti iperuricemici, la biosintesi *de novo* delle purine viene depressa tramite l'inibizione a feedback di ipoxantina-guanina fosforibosil transferasi. Altri metaboliti di allopurinolo comprendono allopurinolo-riboside e ossipurinolo-7-riboside.

#### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di lesinurad 200 mg una volta al giorno è stata valutata in 2 studi clinici multicentrici, randomizzati, in doppio cieco e controllati verso placebo, in 812 pazienti adulti (11% di questi pazienti erano anziani, età  $\geq 65$  anni) con iperuricemia e gotta, in associazione a allopurinolo (CLEAR1 e CLEAR2). Tutti gli studi sono durati 12 mesi e i pazienti hanno ricevuto la profilassi per le riacutizzazioni della gotta con colchicina o FANS durante i primi 5 mesi di trattamento con lesinurad.

#### *Duzallo impiegato nei soggetti con una risposta inadeguata*

Negli studi CLEAR1 e CLEAR2 sono stati arruolati pazienti con gotta che erano in terapia con una dose fissa di allopurinolo pari almeno a 300 mg (o 200 mg in caso di danno renale moderato), avevano livelli sierici di acido urico superiori a 6,5 mg/dL ed avevano riferito almeno 2 riacutizzazioni di gotta nei 12 mesi precedenti. In entrambi gli studi, il 61% dei pazienti aveva un danno renale lieve o moderato e il 19% aveva tofi al basale. I soggetti hanno proseguito il trattamento con la loro dose di allopurinolo e sono stati randomizzati 1:1:1 a ricevere lesinurad 200 mg, lesinurad 400 mg o placebo una volta al giorno.

L'endpoint primario di efficacia in CLEAR1 e CLEAR2 era la percentuale di pazienti che raggiungevano un livello sierico target di acido urico inferiore a 6 mg/dL entro il Mese 6. In entrambi gli studi, un numero significativamente più alto di pazienti trattati con lesinurad 200 mg in associazione ad allopurinolo  $\geq 300$  mg/die ( $\geq 200$  mg/die in soggetti con danno renale moderato) ha ottenuto il livello sierico target di acido urico inferiore a 6 mg/dL entro il Mese 6 ed entro il Mese 12, in confronto ai soggetti che hanno ricevuto il placebo in associazione ad allopurinolo (vedere Tabella 3).

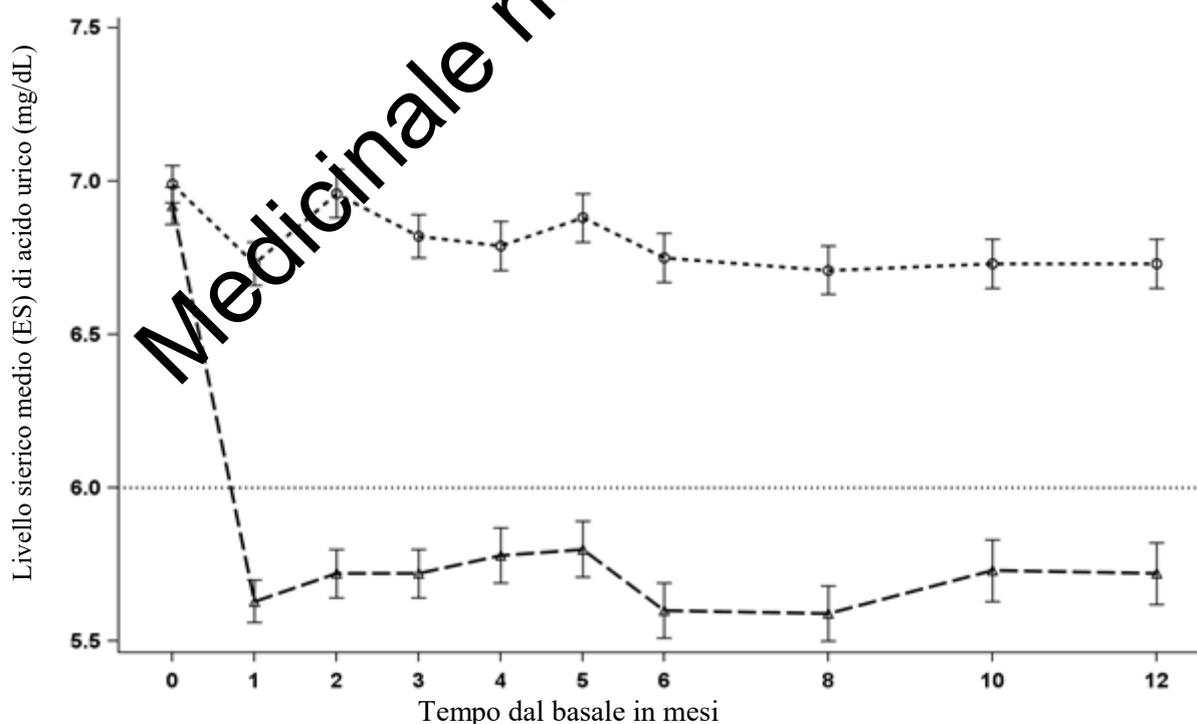
La stabilità della risposta prolungata è stata dimostrata dalla percentuale superiore di pazienti trattati con lesinurad 200 mg in associazione ad allopurinolo che ha ottenuto il livello sierico di riferimento di acido urico ad ogni visita per 3 mesi consecutivi (Mesi 4, 5 e 6), in confronto ai soggetti che hanno ricevuto il placebo in associazione ad allopurinolo (vedere Tabella 3).

**Tabella 3 Percentuale di pazienti che hanno raggiunto i livelli sierici target di acido urico (< 6 mg/dL) con lesinurad in associazione ad allopurinolo – Dati accorpati dagli studi CLEAR1 e CLEAR2**

	Percentuale di pazienti che hanno raggiunto il livello sierico target di acido urico (< 6,0 mg/dL) N (%)		Differenza percentuale (IC al 95%)
Tempi di rilevazione	Placebo + allopurinolo N= 407	Lesinurad 200 mg + allopurinolo N= 405	Lesinurad 200 mg vs. placebo
Mesi 4, 5, 6	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21; 0,32)
Mese 6	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23; 0,36)
Mese 12	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18; 0,31)

Quando lesinurad è stato aggiunto ad allopurinolo, si è avuta una immediata riduzione dei livelli sierici medi di acido urico rispetto al placebo, che si è mantenuta nel lungo termine nei pazienti che avevano continuato il trattamento (vedere figura 1).

**Figura 1 Livelli sierici medi di acido urico negli studi clinici accorpati sull'uso di lesinurad in associazione ad allopurinolo in pazienti con una risposta inadeguata (sUA ≥ 6 mg/dL) ad allopurinolo da solo**



**Gruppo di Trattamento:** --o-- Placebo + Allopurinolo, --Δ-- Lesinurad 200 mg + Allopurinolo

In ciascuno studio, una percentuale più alta di pazienti trattati con lesinurad 200 mg in associazione ad allopurinolo, rispetto al placebo in associazione ad allopurinolo, ha raggiunto un livello sierico di acido urico inferiore a 5 mg/dL entro il Mese 6 (CLEAR1: 29% versus 10%; CLEAR2: 35% versus 5%).

#### *Endpoint primario nei pazienti con danno renale*

In linea con la popolazione totale, la percentuale di pazienti con danno renale da lieve a moderato (eCrCL 30-89 mL/min) che ha raggiunto i livelli sierici target di acido urico al Mese 6 è stata del 56% per lesinurad 200 mg rispetto al 29% per placebo quando aggiunto ad allopurinolo a dosi comprese tra 200 mg e 900 mg.

#### *Esiti clinici – riacutizzazioni della gotta che hanno richiesto trattamento*

I tassi di riacutizzazione della gotta che ha richiesto un trattamento erano bassi e paragonabili a quelli rilevati con il placebo nel corso degli ultimi 6 mesi delle sperimentazioni cliniche randomizzate (dopo l'interruzione della profilassi contro le riacutizzazioni della gotta), con punteggi mediani pari a zero. Negli studi di estensione a lungo termine non controllati, i tassi di riacutizzazione della gotta che ha richiesto trattamento si sono ulteriormente ridotti nel 60% dei soggetti che erano entrati negli studi di estensione e avevano continuato il trattamento con lesinurad 200 mg in associazione ad allopurinolo o febuxostat per un altro anno di trattamento.

#### *Esiti clinici - uso concomitante di tiazidici*

Una riduzione costante dei livelli sierici di acido urico è stata osservata nei pazienti trattati con diuretici tiazidici negli studi clinici controllati verso placebo in associazione ad allopurinolo.

#### *Esiti clinici - eventi renali*

In due sperimentazioni cliniche controllate verso placebo della durata di 12 mesi condotte con lesinurad in associazione ad allopurinolo versus allopurinolo in monoterapia (placebo), sono stati riportati incrementi dei livelli di creatinina sierica tra 1,5 volte e 2 volte superiori rispetto al basale nel 4,4% dei pazienti in trattamento con lesinurad 200 mg e nel 2,2% dei pazienti trattati con placebo; sono stati riportati incrementi dei livelli di creatinina sierica 2 volte o più rispetto al basale nell'1,5% dei pazienti in terapia con lesinurad 200 mg e nello 0% con placebo. Questi aumenti dei livelli di creatinina sierica generalmente si risolvono, la maggior parte senza alcuna interruzione del trattamento. Sono state riportate reazioni avverse correlate alla funzione renale nei pazienti trattati con lesinurad 200 mg (4,9%) rispetto al placebo (4,2%), che hanno causato l'interruzione del trattamento nell'1,0% in entrambi i gruppi di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

La reazione avversa correlata alla funzione renale più frequente è stata l'incremento dei livelli ematici di creatinina (3,7% con lesinurad 200 mg rispetto a 2,2% con placebo). Nei pazienti con danno renale moderato, l'incidenza delle reazioni avverse correlate alla funzione renale è risultata simile in tutti i gruppi di trattamento: lesinurad 200 mg (13,4%) e placebo (12,5%). Sono state riportate reazioni avverse gravi correlate alla funzione renale (ad es. insufficienza renale acuta e danno renale) nei pazienti trattati con placebo (0,2%) e in nessun paziente in terapia con 200 mg di lesinurad.

Dati ricavati da studi di estensione a lungo termine fino a 52 mesi hanno rivelato un profilo di sicurezza renale paragonabile a quello osservato negli studi controllati verso placebo.

I pazienti con anamnesi di calcoli renali hanno potuto partecipare agli studi a 12 mesi sull'uso di lesinurad in associazione ad allopurinolo. In questi studi, sono state riportate reazioni avverse correlate ai calcoli renali (la più frequente è stata la nefrolitiasi) nei pazienti trattati con lesinurad 200 mg (0,5%) e placebo (1,2%).

### *Esiti clinici - sicurezza cardiovascolare*

Negli studi clinici randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo sulla terapia combinata, l'incidenza nei pazienti di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE; morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale) confermati ogni 100 anni-paziente di esposizione è stata 0,60 (intervallo di confidenza al 95% (IC) 0,15; 2,41) per il placebo e 0,61 (IC al 95% 0,15; 2,43) per lesinurad 200 mg, quando usati in associazione ad allopurinolo (CLEAR1 e CLEAR2). Non è stata stabilita una relazione causale con lesinurad.

Negli stessi studi clinici, tutti i pazienti con un MACE trattati con lesinurad 200 mg avevano anamnesi di insufficienza cardiaca, ictus o infarto miocardico. Un'analisi post-hoc in un sottogruppo di pazienti con un elevato rischio cardiovascolare al basale (definito da attacco ischemico transitorio, angina pectoris, insufficienza cardiaca, infarto miocardico, patologia vascolare periferica e/o ictus) ha mostrato che l'incidenza di MACE era di 0/39 per il placebo e 2/43 per lesinurad 200 mg.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Duzallo in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento e la prevenzione dell'iperuricemia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

#### *Lesinurad*

La biodisponibilità assoluta di lesinurad è pari approssimativamente al 100%. Lesinurad è assorbito rapidamente dopo somministrazione orale. La somministrazione di Duzallo con un pasto ad alto contenuto lipidico/calorico non ha influito sull'AUC di lesinurad, mentre la  $C_{max}$  è diminuita del 46% e il  $T_{max}$  è aumentato da 2 a 4,5 ore rispetto alla somministrazione in condizioni di digiuno.

Nelle sperimentazioni cliniche, lesinurad è stato somministrato in concomitanza dei pasti in quanto l'abbassamento dei livelli sierici di acido urico è risultato migliore a stomaco pieno (vedere paragrafo 4.2).

Lesinurad è somministrato come miscela 40:50 di atropisomeri di lesinurad. Il rapporto di atropisomero 1 e atropisomero 2 AUC(0-24) era 44:56 perché l'atropisomero 1 è sottoposto a un metabolismo più esteso rispetto all'atropisomero 2 determinando una minore esposizione plasmatica di atropisomero 1 rispetto all'atropisomero 2.

#### *Allopurinolo*

Allopurinolo viene assorbito rapidamente dall'apparato gastrointestinale ed è riportata un'emivita plasmatica di circa un'ora.

La somministrazione di Duzallo con un pasto ad alto contenuto lipidico/calorico non ha influito sull'AUC di allopurinolo, mentre la  $C_{max}$  è diminuita del 18% e il  $T_{max}$  è aumentato da 1,25 a 3 ore rispetto alla somministrazione in condizioni di digiuno. L'AUC e la  $C_{max}$  di ossipurinolo non sono state influenzate dal cibo.

### Distribuzione

#### *Lesinurad*

Lesinurad è ampiamente legato alle proteine plasmatiche (più del 98%), principalmente all'albumina. Il legame con le proteine plasmatiche non è alterato significativamente nei pazienti con danno renale o con compromissione epatica. Il volume medio di distribuzione di lesinurad allo stato stazionario era approssimativamente 20 L in seguito a somministrazione endovenosa. I rapporti medi plasma-sangue dell'AUC e della  $C_{max}$  di lesinurad erano approssimativamente 1,8, indicando che non era penetrato né si era distribuito in modo esteso nei globuli rossi.

### *Allopurinolo*

Allopurinolo è legato in modo trascurabile alle proteine plasmatiche, pertanto non si ritiene che variazioni del legame con le proteine ne alterino in modo significativo la clearance. Il volume apparente di distribuzione di allopurinolo è di circa 1,6 litri/kg, il che suggerisce una captazione relativamente estesa da parte dei tessuti. Non sono state riportate le concentrazioni di allopurinolo nei tessuti umani, ma è probabile che allopurinolo e ossipurinolo siano presenti in concentrazioni massime nel fegato e nella mucosa intestinale, dove l'attività della xantina ossidasi è elevata.

### Biotrasformazione

#### *Lesinurad*

Lesinurad subisce un metabolismo ossidativo principalmente attraverso il citocromo P450 (CYP) 2C9, producendo il metabolita intermedio M3c (non rilevato *in vivo*) ed è successivamente metabolizzato dall' epossido idrossilasi microsomiale (mEH) nel metabolita M4. Vi è un contributo minimo da parte di CYP1A1, CYP2C19 e CYP3A al metabolismo di lesinurad. L'atropisomero 1 è metabolizzato estensivamente dal CYP2C9 mentre l'atropisomero 2 è metabolizzato minimamente sia dal CYP2C9 e CYP3A4. Non è noto se i metaboliti contribuiscano agli effetti ipouricemizzanti di lesinurad.

#### *Allopurinolo*

Il principale metabolita di allopurinolo è ossipurinolo. Altri metaboliti di allopurinolo comprendono allopurinolo-riboside e ossipurinolo-7-riboside.

### Eliminazione

#### *Lesinurad*

La clearance renale è 25,6 mL/min (coefficiente di variazione CV= 56%). Lesinurad ha un legame elevato con le proteine e la clearance renale è alta (rispetto alla velocità di filtrazione glomerulare tipica nell'uomo), indicando che la secrezione attiva svolge un ruolo importante nell'escrezione renale di lesinurad. Entro 7 giorni dalla somministrazione di una dose singola di lesinurad radiomarcato, il 63% della dose radioattiva somministrata è stato ritrovato nell'urina e il 32% della dose radioattiva somministrata è stato ritrovato nelle feci. La maggior parte della radioattività rintracciata nell'urina (> 60% della dose) è stata rilevata nel corso delle prime 24 ore. Lesinurad immutato nell'urina rappresentava approssimativamente il 30% della dose. L'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) di lesinurad è risultata pari a circa 5 ore in seguito alla somministrazione di una dose singola. Lesinurad non si accumula dopo la somministrazione di dosi multiple.

#### *Allopurinolo*

Circa il 20% di allopurinolo ingerito viene escreto nelle feci. L'eliminazione di allopurinolo avviene principalmente per conversione metabolica a ossipurinolo ad opera della xantina ossidasi e della aldeide ossidasi, con meno del 10% del principio attivo immutato escreto nelle urine. Allopurinolo ha un'emivita plasmatica di circa 0,5-1,5 ore.

Ossipurinolo è un inibitore della xantina ossidasi meno potente di allopurinolo, ma ha un'emivita plasmatica molto più prolungata. Si stima che nell'uomo vari tra 13 e 30 ore. Ne consegue che l'inibizione della xantina ossidasi è mantenuta nell'arco delle 24 ore con una dose singola giornaliera di allopurinolo. I pazienti con funzione renale normale accumuleranno gradualmente ossipurinolo fino a raggiungere una concentrazione plasmatica allo stato stazionario di ossipurinolo. Questi pazienti, che assumono 300 mg di allopurinolo al giorno, avranno generalmente concentrazioni plasmatiche di ossipurinolo di 5-10 mg/litro.

Ossipurinolo viene eliminato immutato nelle urine; tuttavia ha una lunga emivita di eliminazione poiché subisce un riassorbimento tubulare. I valori riportati dell'emivita di eliminazione variano da 13,6 a 29 ore. Le discrepanze notevoli tra questi valori possono essere attribuibili alle variazioni del disegno degli studi e/o alla clearance della creatinina nei pazienti.

## Linearità/Non linearità

In seguito alla somministrazione di dosi multiple di lesinurad una volta al giorno, non sono state riscontrate alterazioni tempo-dipendenti delle proprietà farmacocinetiche e la proporzionalità della dose è stata mantenuta.

## Valutazione *in vitro* delle interazioni

Lesinurad è metabolizzato principalmente dal CYP2C9 e da mEH, e in misura minore da CYP1A1, CYP2C19 e CYP3A. *In vitro*, lesinurad è un inibitore di CYP2C8 ma non di CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 e mEH. In aggiunta, *in vitro* lesinurad è un induttore di CYP2B6 e CYP3A mediante il recettore costitutivo per l'androstano (CAR)/recettore x del pregnano (PXR). *In vivo*, lesinurad non è né un inibitore né un induttore di CYP2C9 e 2C8 ma è un induttore lieve - moderato di CYP3A. CYP2B6 non è stato studiato *in vivo*.

Lesinurad è un substrato di OATP1B1, OAT1, OAT3 e OCT1. *In vitro*, lesinurad è un inibitore di OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 e OCT1 a concentrazioni plasmatiche clinicamente rilevanti. Tuttavia, l'attività *in vivo* di OATP1B1, OAT1, OAT3 e OCT1 non era influenzata da lesinurad. Lesinurad *in vitro* non è un inibitore della glicoproteina-P, di BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K e BSEP.

## Popolazioni speciali

### *Danno renale*

#### Lesinurad

L'analisi farmacocinetica di popolazione dei dati clinici raccolti in pazienti con gotta trattati fino a 12 mesi ha stimato aumenti dell'esposizione di lesinurad pari a circa al 12%, 31% e 65% nei pazienti affetti rispettivamente da danno renale lieve, moderato e severo, rispetto a quelli con una funzione renale normale.

In seguito alla somministrazione di una dose singola di lesinurad in soggetti con danno renale, rispetto a quelli con una funzione renale normale, la  $C_{max}$  e l'AUC di lesinurad erano più alte (200 mg) rispettivamente del 36% e 30% nei pazienti con danno renale lieve (eCrCL da 60 a 89 mL/min), più alte (200 mg) del 20% e 73% e più alte (400 mg) del 3% e 50% nei pazienti con danno renale moderato (eCrCL da 30 a 59 mL/min) e più alte (400 mg) del 13% e del 113% nei pazienti con danno renale severo (eCrCL < 30 mL/min).

#### Allopurinolo

La clearance di allopurinolo e ossipurinolo è notevolmente ridotta nei pazienti con funzione renale insufficiente, determinando livelli plasmatici più elevati nella terapia cronica. Pazienti con danno renale, in cui i valori di clearance della creatinina erano compresi tra 10 e 20 mL/min, hanno mostrato concentrazioni plasmatiche di ossipurinolo pari a circa 30 mg/litro dopo il trattamento prolungato con 300 mg di allopurinolo al giorno. Questa è approssimativamente la concentrazione che verrebbe raggiunta con dosi di 600 mg/die nei pazienti con funzione renale normale. Si rende pertanto necessaria una riduzione della dose di allopurinolo nei pazienti con danno renale (vedere paragrafo 4.2).

### *Compromissione epatica*

In seguito alla somministrazione di una dose singola di lesinurad pari a 400 mg in pazienti con compromissione epatica lieve (classe di Child-Pugh A) o moderata (classe di Child-Pugh B), la  $C_{max}$  di lesinurad era paragonabile e l'AUC di lesinurad era più alta rispettivamente del 7% e 33% rispetto ai soggetti con una funzione epatica normale. Non è stata acquisita alcuna esperienza clinica nei pazienti con compromissione epatica severa (classe di Child-Pugh C).

### *Metabolizzatori lenti di CYP2C9*

Circa metà di una dose orale di lesinurad è metabolizzata attraverso il CYP2C9. L'effetto del genotipo CYP2C9 sul profilo farmacocinetico di lesinurad è stato studiato in 8 soggetti sani e in 59 pazienti affetti da gotta, in seguito a somministrazione giornaliera di lesinurad da 200 mg a 600 mg, in assenza o in presenza di un inibitore della xantina ossidasi. Alla dose di 400 mg, rispetto ai metabolizzatori veloci di CYP2C9 [CYP2C9 \*1/\*1 (N= 41)], sono state osservate esposizioni superiori di lesinurad nei metabolizzatori intermedi di CYP2C9 [CYP2C9 \*1/\*3 (N= 4), aumento del 22% circa dell'AUC] e nei metabolizzatori lenti di CYP2C9 [CYP2C9 \*3/\*3 (N= 1), aumento dell'111% circa dell'AUC], unitamente a un'escrezione renale superiore di lesinurad. Tuttavia, i singoli valori rientravano perfettamente nel range osservato nei soggetti metabolizzatori veloci.

I pazienti che sono noti o sospetti metabolizzatori lenti di CYP2C9 sulla base di una precedente anamnesi o esperienza di altri substrati di CYP2C9 devono usare Duzallo con cautela (vedere paragrafo 4.4).

### *Altre popolazioni speciali*

In base all'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età, il sesso, il tipo e l'etnia non hanno un effetto clinicamente significativo sul profilo farmacocinetico di lesinurad. Sulla base di simulazioni effettuate utilizzando modelli farmacocinetici, è atteso che i pazienti con danno renale moderato e ridotta attività di CYP2C9 (co-somministrazione di un inibitore di CYP2C9 o metabolizzatori lenti di CYP2C9) abbiano un aumento dell'AUC di circa il 200% rispetto ai pazienti con funzione renale normale e attività di CYP2C9 non compromessa.

### *Farmacocinetica nei pazienti anziani*

È improbabile che la cinetica di allopurinolo venga alterata da fattori diversi dal deterioramento della funzione renale (vedere paragrafo 5.2 danno renale).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

### Lesinurad

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

### Allopurinolo

Negli studi sugli animali, l'uso a lungo termine di alte dosi di allopurinolo ha determinato la formazione di precipitati di xantina, che hanno portato ad alterazioni delle vie urinarie.

Studi *in vitro* e *in vivo* condotti fino ad oggi non hanno mostrato evidenze di un potenziale effetto mutageno o carcinogeno.

In uno studio sui topi, la somministrazione di dosi di 50 o 100 mg/kg al 10° o 13° giorno di gestazione ha causato anomalie fetali. Per contro non sono state osservate anomalie in uno studio simile sui ratti con dosi di 120 mg/kg al 12° giorno di gestazione.

Studi approfonditi relativi ad alte dosi orali di allopurinolo fino a 100 mg/kg/die nei topi, fino a 200 mg/kg/die nei ratti e fino a 150 mg/kg/die nei conigli nel periodo compreso tra l'8° e il 16° giorno di gestazione non hanno prodotto effetti teratogeni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Idrossipropilcellulosa  
Cellulosa microcristallina  
Lattosio monoidrato  
Crospovidone  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Ipromellosa  
Titanio diossido (E171)  
Triacetina  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister opaco (PVC/PVdC/alluminio).  
Confezioni da 10, 30 o 100 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

**Medicinale non più autorizzato**

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**Medicinale non più autorizzato**

## A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Germania

## B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 10<sup>o</sup> quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**Medicinale non più autorizzato**

**A. ETICHETTATURA**

**Medicinale non più autorizzato**

## INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA per 10, 30 e 100 compresse rivestite con film

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Duzallo 200 mg/200 mg compresse rivestite con film  
allopurinolo/lesinurad

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di allopurinolo e 200 mg di lesinurad

### 3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

### 4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

10 compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film

### 5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

### 6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### 7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

### 8. DATA DI SCADENZA

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1300/001	30 compresse rivestite con film
EU/1/18/1300/002	100 compresse rivestite con film
EU/1/18/1300/005	10 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

duzallo 200 mg/200 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Duzallo 200 mg/200 mg compresse rivestite con film  
allopurinolo/lesinurad

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Grünenthal GmbH

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**SCATOLA ESTERNA per 10, 30 e 100 compresse rivestite con film**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Duzallo 300 mg/200 mg compresse rivestite con film  
allopurinolo/lesinurad

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 300 mg di allopurinolo e 200 mg di lesinurad

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

10 compresse rivestite con film  
30 compresse rivestite con film  
100 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/18/1300/003	30 compresse rivestite con film
EU/1/18/1300/004	100 compresse rivestite con film
EU/1/18/1300/006	10 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

duzallo 300 mg/200 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Duzallo 300 mg/200 mg compresse rivestite con film  
allopurinolo/lesinurad

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Grünenthal GmbH

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Medicinale non più autorizzato

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

**Medicinale non più autorizzato**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Duzallo 200 mg/200 mg compresse rivestite con film allopurinolo/lesinurad

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Duzallo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Duzallo
3. Come prendere Duzallo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Duzallo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Duzallo e a cosa serve**

Duzallo contiene i principi attivi allopurinolo e lesinurad. È usato per il trattamento della gotta nei pazienti adulti, qualora allopurinolo da solo non dovesse controllare la gotta. La gotta è una forma di artrite causata dall'accumulo di cristalli di acido urico attorno alle articolazioni. Riducendo la quantità di acido urico nel sangue, Duzallo blocca questo accumulo e può prevenire ulteriori danni alle articolazioni.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Duzallo**

##### **Non prenda Duzallo**

- se è allergico ad allopurinolo, lesinurad o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha la sindrome da lisi tumorale: una scissione rapida delle cellule tumorali che può causare alti livelli di acido urico
- se ha la sindrome di Lesch-Nyhan: una rara malattia ereditaria che insorge durante l'infanzia ed è caratterizzata dalla presenza di una quantità eccessiva di acido urico nel sangue
- se i suoi reni funzionano molto male o se ha una malattia renale allo stadio terminale (quando i reni non funzionano in modo sufficiente per soddisfare le esigenze del corpo)
- se ha ricevuto un trapianto di rene
- se è in dialisi.

#### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Duzallo:

- se ha o ha avuto un'insufficienza cardiaca o altri problemi al cuore

- in caso di peggioramento della gotta  
Alcune persone possono manifestare un maggior numero di attacchi di gotta (dolore forte o improvviso e gonfiore a una articolazione, chiamato anche riacutizzazione della gotta) quando iniziano ad usare Duzallo e durante le prime settimane o mesi di trattamento. In questo caso, bisogna proseguire la terapia con Duzallo e consultare il medico o il farmacista. Il medicinale sta continuando ad agire per abbassare il livello di acido urico. Con il passare del tempo, gli attacchi di gotta insorgeranno meno spesso se prosegue il trattamento con Duzallo come consigliato dal medico. Il medico le prescriverà altri medicinali per facilitare la prevenzione o il trattamento dei sintomi degli attacchi di gotta e le indicherà per quanto tempo deve prendere questi altri medicinali.
- se ha disturbi della tiroide

#### Eruzione cutanea e sintomi della pelle

Gravi reazioni della pelle (sindrome da ipersensibilità, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica) si sono manifestate nei pazienti che prendono allopurinolo. L'eruzione cutanea può comportare la presenza di ulcere della bocca, gola, naso, genitali e congiuntivite (occhi arrossati e gonfi). Questi esantemi cutanei gravi si manifestano spesso dopo la comparsa di sintomi simil-influenzali come febbre, mal di testa, dolori diffusi. La reazione cutanea può coprire ampie parti del corpo con vescicole diffuse e desquamazioni della pelle. Queste reazioni gravi della pelle possono essere più comuni nelle:

- persone di origine Cinese Han, Thai o Coreana
- persone che hanno problemi ai reni e prendono contemporaneamente questo medicinale e un diuretico (un medicinale che aumenta la produzione di urina)

Se manifesta una reazione cutanea o uno qualsiasi di questi sintomi della pelle, **interrompa l'assunzione di questo medicinale e si rivolga immediatamente al medico.**

#### Problemi renali

Duzallo può causare gravi problemi renali (vedere paragrafo 4). Il medico verificherà la funzione dei reni prima e durante il trattamento con Duzallo. Il medico può interrompere il trattamento con Duzallo se gli esami del sangue mostrano alterazioni della funzione dei reni oppure se manifesta sintomi di problemi ai reni. Il medico può indicarle di interrompere il trattamento con Duzallo quando la funzione dei reni migliora.

#### **Bambini e adolescenti**

Duzallo non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

#### **Altri medicinali e Duzallo**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Duzallo può influire sul meccanismo d'azione di alcuni altri medicinali. Anche alcuni altri medicinali possono influire sul meccanismo d'azione di Duzallo.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- acido acetilsalicilico: per ridurre la febbre e il dolore a dosi superiori a 325 mg al giorno
- medicinali per il trattamento della pressione sanguigna alta, come ACE-inibitori, diuretici (medicinali che aumentano la quantità di urina emessa) e calcio-antagonisti, ad es. amlodipina
- medicinali per il trattamento dei livelli alti di colesterolo, ad es. simvastatina
- fluconazolo: per il trattamento delle infezioni fungine
- amiodarone: per il trattamento di problemi del ritmo del cuore
- acido valproico, valpromide, fenitoina o carbamazepina: per la prevenzione di convulsioni (crisi convulsive), disturbi dell'umore ed emicranie
- bupropione: per il trattamento della depressione o per facilitare la disassuefazione dal fumo
- sildenafil: per il trattamento dei problemi di erezione nell'uomo
- contraccettivi: usati per prevenire la gravidanza, fra cui contraccettivi orali (come "la pillola"), iniezioni, cerotti e impianti
- anticoagulanti cumarinici: per la prevenzione e il trattamento dei coaguli di sangue

- antibiotici come ampicillina or amoxicillina
- medicinali per il trattamento dell'AIDS/HIV, ad es. didanosina, efavirenz
- clorpropamide, utilizzato per il trattamento del diabete
- teofillina, usata per il trattamento dei problemi respiratori
- medicinali usati per ridurre la risposta immunitaria (immunosoppressori), ad es. ciclosporina, azatioprina
- vidarabina, usata per il trattamento dell'herpes o della varicella
- citostatici (ad es. ciclofosfamide, doxorubicina, bleomicina, procarbazina, agenti alchilanti, mercaptopurina), usati per il trattamento dei tumori o delle malattie reumatiche
- idrossido di alluminio, usato per il trattamento di bruciore di stomaco e indigestione acida (deve lasciar passare almeno 3 ore tra l'assunzione dei due medicinali)

Se rientra in una delle categorie sopra descritte (o se ha qualsiasi dubbio), consulti il medico o il farmacista prima di prendere Duzallo.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. È preferibile evitare l'uso di Duzallo durante la gravidanza. Chiedi consiglio al medico.

Duzallo non è raccomandato durante l'allattamento, poiché l'allopurinolo passa attraverso il latte materno.

I contraccettivi ormonali, incluse le forme orali, iniettabili, transdermiche e impiantabili, potrebbero risultare non affidabili quando assunti insieme a Duzallo. Devono essere presi in considerazione altri metodi contraccettivi. Chiedi consiglio al medico.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Duzallo può causare sonnolenza, capogiri o instabilità posturale. Se manifesta questi sintomi, non deve guidare o utilizzare macchinari.

### **Duzallo contiene lattosio**

Le compresse di Duzallo contengono lattosio (un tipo di zucchero). Se le è stata diagnosticata un'intolleranza ad alcuni zuccheri, si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere Duzallo**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. La scelta della dose di Duzallo dipende dalla dose di allopurinolo già assunta come singola(e) compressa(e) e sarà decisa dal medico. Il medico le indicherà se sono ancora necessarie dosi aggiuntive di allopurinolo.

Duzallo è una compressa da assumere per via orale. La dose raccomandata è 1 compressa una volta al giorno al mattino.

Non prenda più di 1 compressa al giorno.

Ingerisca la compressa intera con acqua al mattino dopo la colazione. Beva molta acqua durante il giorno per ridurre il rischio di calcoli renali.

### **Se prende più Duzallo di quanto deve**

Se assume una quantità superiore di questo medicinale rispetto a quanto deve, si rivolga immediatamente a un medico o si rechi presso l'ospedale più vicino. Può avere nausea o vomito, capogiri o diarrea.

### **Se dimentica di prendere Duzallo**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Attenda e prenda la dose successiva di Duzallo al mattino seguente.

### **Se interrompe il trattamento con Duzallo**

Non interrompa il trattamento con Duzallo senza parlarne con il medico anche se si sente meglio. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Effetti indesiderati gravi**

#### **Problemi renali**

**Interrompa il trattamento con Duzallo e consulti immediatamente un medico** se ha uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, dato che questi possono essere segni di un problema ai reni; potrebbe avere bisogno di un trattamento medico urgente.

I segni possono comprendere:

*Non comuni – possono interessare fino a 1 persona su 100*

- dolore a un fianco (localizzato sotto le costole e sopra l'osso iliaco),
- nausea,
- vomito,
- alterazioni della minzione o difficoltà a urinare,
- stanchezza, malessere o perdita dell'appetito.

#### **Ipersensibilità**

Se manifesta una reazione (allergica) di ipersensibilità, **interrompa il trattamento con Duzallo e consulti immediatamente un medico.**

I segni possono comprendere:

*Non comuni – possono interessare meno di 1 persona su 100*

- desquamazione della pelle, eruzioni, ulcere alle labbra e alla bocca
- molto raramente i segni possono includere sibili respiratori improvvisi, respirazione accelerata, costrizione toracica e cefalea.
- febbre, esantema cutaneo, dolore articolare e risultati anomali degli esami del sangue e della funzione epatica (che possono essere segni di disturbo da ipersensibilità multiorgano)

*Rari – possono interessare fino a 1 persona su 1.000*

- esantemi cutanei (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica) potenzialmente pericolosi per la vita che compaiono inizialmente sul torace come macchie rossastre concentrate che simili a un bersaglio o chiazze circolari spesso con vescicole al centro. Altri segni a cui prestare attenzione includono:
  - o ulcere della bocca, gola, naso, genitali e congiuntivite (occhi arrossati e gonfi)
  - o vescicole diffuse o desquamazione della pelle
  - o sintomi simil-influenzali

*Molto rari – possono interessare fino a 1 persona su 10.000*

- gonfiore delle labbra, della lingua, del viso, della gola, difficoltà a deglutire o respirare o comparsa di pomfi pruriginosi sulla pelle/orticaria (angioedema)
- Il trattamento con Duzallo può avere effetti sul sangue, che possono causare la comparsa di lividi più facilmente del solito o può manifestare mal di gola o altri segni di un'infezione. Di solito, questi effetti si manifestano nelle persone con problemi di fegato o ai reni (agranulocitosi).

## **Altri effetti indesiderati**

*Comuni – possono interessare fino a 1 persona su 10*

- aumento dei livelli dell'ormone tireostimolante nel sangue,
- influenza,
- mal di testa,
- esami del sangue che mostrano un aumento della creatinina (può essere un segno di problemi ai reni),
- bruciore di stomaco (reflusso acido),
- reazioni della pelle.

*Non comuni – possono interessare fino a 1 persona su 100*

- calcoli renali,
- i reni smettono di funzionare correttamente,
- reazioni della cute, compresi arrossamento, prurito, comparsa di pomfi sulla pelle (orticaria) ed esantema cutaneo dopo esposizione alla luce solare,
- disidratazione (perdita di troppi liquidi dal corpo),
- nausea o vomito,
- diarrea,
- test di funzionalità epatica anomali.

*Rari – possono interessare fino a 1 persona su 1.000*

- malattia del fegato (epatite).

*Molto rari – possono interessare fino a 1 persona su 10.000*

- dolore toracico, battito cardiaco lento, pressione sanguigna alta e polso lento,
- vomitare sangue (ematoemesi recidivante), presenza di grasso eccessivo nelle feci (steatorrea),
- infiammazione delle membrane mucose della bocca (stomatite), cambiamento della frequenza di evacuazione (cambiamenti della motilità intestinale),
- perdita o alterazione del colore dei capelli,
- metabolismo anomalo del glucosio (diabete, è possibile che il medico desideri misurare il livello di zucchero nel sangue e controllarlo se questo effetto si manifesta),
- alti livelli di colesterolo nel sangue (iperlipidemia),
- depressione,
- coma,
- debolezza, intorpidimento, instabilità posturale, incapacità di muovere i muscoli (paralisi) o perdita di coscienza,
- incapacità di controllare i movimenti muscolari (atassia),
- sensazione di formicolio, prurito, sensazione di punture di spillo o bruciore sulla pelle (parestesia),
- mal di testa, capogiro, sonnolenza o disturbo della vista,
- perdita di trasparenza dell'occhio (cataratta),
- cambiamento del senso del gusto,
- sangue nelle urine (ematuria),
- infertilità maschile o disfunzione erettile,
- ingrossamento delle mammelle in uomini e donne,
- accumulo di liquidi che causa gonfiore (edema), particolarmente delle caviglie,
- dolore muscolare,
- brufoli dolorosi,
- danno ai nervi che può causare intorpidimento, dolore e debolezza.

## **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Duzallo

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola o sul blister dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Duzallo

I principi attivi sono allopurinolo e lesinurad.

Ogni compressa rivestita con film da 200 mg/200 mg di Duzallo contiene 200 mg di allopurinolo e 200 mg di lesinurad.

Gli altri componenti sono:

- nucleo della compressa: idrossipropilcellulosa, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, crospovidone, magnesio stearato
- rivestimento con film: ipromellosa, titanio diossido (E171), triacetina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172)

### Descrizione dell'aspetto di Duzallo e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film da 200 mg/200 mg di Duzallo sono di colore rosa pallido, di forma oblunga e presentano l'incisione "LES200" e "ALC200" su di un lato.

Le compresse di Duzallo 200 mg/200 mg sono disponibili in confezioni blister da 10, 30 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**България**

Grünenthal GmbH  
Тел.: + 49 241 569-0

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Magyarország**

Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

**Danmark**

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

**Malta**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

**France**

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

**Hrvatska**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Ireland**

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

**Ísland**

Grünenthal GmbH  
Sími: + 49 241 569-0

**Italia**

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

**Κύπρος**

Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

**Latvija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Portugal**

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

**România**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenská republika**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Grünenthal Sweden AB  
Tel: + 46 (0)86434060

**United Kingdom**

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Duzallo 300 mg/200 mg compresse rivestite con film allopurinolo/lesinurad

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

#### **Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Duzallo e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Duzallo
3. Come prendere Duzallo
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Duzallo
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Duzallo e a cosa serve**

Duzallo contiene i principi attivi allopurinolo e lesinurad. È usato per il trattamento della gotta nei pazienti adulti, qualora allopurinolo da solo non dovesse controllare la gotta. La gotta è una forma di artrite causata dall'accumulo di cristalli di acido urico attorno alle articolazioni. Riducendo la quantità di acido urico nel sangue, Duzallo blocca questo accumulo e può prevenire ulteriori danni alle articolazioni.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Duzallo**

##### **Non prenda Duzallo**

- se è allergico ad allopurinolo, lesinurad o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha la sindrome da lisi tumorale: una scissione rapida delle cellule tumorali che può causare alti livelli di acido urico
- se ha la sindrome di Lesch-Nyhan: una rara malattia ereditaria che insorge durante l'infanzia ed è caratterizzata dalla presenza di una quantità eccessiva di acido urico nel sangue
- se i suoi reni funzionano molto male o se ha una malattia renale allo stadio terminale (quando i reni non funzionano in modo sufficiente per soddisfare le esigenze del corpo)
- se ha ricevuto un trapianto di rene
- se è in dialisi.

#### **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Duzallo:

- se ha o ha avuto un'insufficienza cardiaca o altri problemi al cuore

- in caso di peggioramento della gotta  
Alcune persone possono manifestare un maggior numero di attacchi di gotta (dolore forte e improvviso e gonfiore a una articolazione, chiamato anche riacutizzazione della gotta) quando iniziano ad usare Duzallo e durante le prime settimane o mesi di trattamento. In questo caso, bisogna proseguire la terapia con Duzallo e consultare il medico o il farmacista. Il medicinale sta continuando ad agire per abbassare il livello di acido urico. Con il passare del tempo, gli attacchi di gotta insorgeranno meno spesso se prosegue il trattamento con Duzallo come consigliato dal medico. Il medico le prescriverà altri medicinali per facilitare la prevenzione o il trattamento dei sintomi degli attacchi di gotta e le indicherà per quanto tempo deve prendere questi altri medicinali.
- se ha disturbi della tiroide

#### Eruzione cutanea e sintomi della pelle

Gravi reazioni della pelle (sindrome da ipersensibilità, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica) si sono manifestate nei pazienti che prendono allopurinolo. L'eruzione cutanea può comportare la presenza di ulcere della bocca, gola, naso, genitali e congiuntivite (occhi arrossati e gonfi). Questi esantemi cutanei gravi si manifestano spesso dopo la comparsa di sintomi simil-influenzali come febbre, mal di testa, dolori diffusi. La reazione cutanea può coprire ampie parti del corpo con vescicole diffuse e desquamazioni della pelle. Queste reazioni gravi della pelle possono essere più comuni nelle:

- persone di origine Cinese Han, Thai o Coreana
- persone che hanno problemi ai reni e prendono contemporaneamente questo medicinale e un diuretico (un medicinale che aumenta la produzione di urina)

Se manifesta una reazione cutanea o uno qualsiasi di questi sintomi della pelle, **interrompa l'assunzione di questo medicinale e si rivolga immediatamente al medico.**

#### Problemi renali

Duzallo può causare gravi problemi renali (vedere paragrafo 4). Il medico verificherà la funzione dei reni prima e durante il trattamento con Duzallo. Il medico può interrompere il trattamento con Duzallo se gli esami del sangue mostrano alterazioni della funzione dei reni oppure se manifesta sintomi di problemi ai reni. Il medico può indicarle di interrompere il trattamento con Duzallo quando la funzione dei reni migliora.

#### **Bambini e adolescenti**

Duzallo non è raccomandato per l'uso nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni.

#### **Altri medicinali e Duzallo**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Duzallo può influire sul meccanismo d'azione di alcuni altri medicinali. Anche alcuni altri medicinali possono influire sul meccanismo d'azione di Duzallo.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- acido acetilsalicilico: per ridurre la febbre e il dolore a dosi superiori a 325 mg al giorno
- medicinali per il trattamento della pressione sanguigna alta, come ACE-inibitori, diuretici (medicinali che aumentano la quantità di urina emessa) e calcio-antagonisti, ad es. amlodipina
- medicinali per il trattamento dei livelli alti di colesterolo, ad es. simvastatina
- fluconazolo: per il trattamento delle infezioni fungine
- amiodarone: per il trattamento di problemi del ritmo del cuore
- acido valproico, valpromide, fenitoina o carbamazepina: per la prevenzione di convulsioni (crisi convulsive), disturbi dell'umore ed emicranie
- bupropione: per il trattamento della depressione o per facilitare la disassuefazione dal fumo
- sildenafil: per il trattamento dei problemi di erezione nell'uomo
- contraccettivi: usati per prevenire la gravidanza, fra cui contraccettivi orali (come "la pillola"), iniezioni, cerotti e impianti
- anticoagulanti cumarinici: per la prevenzione e il trattamento dei coaguli di sangue

- antibiotici come ampicillina or amoxicillina
- medicinali per il trattamento dell'AIDS/HIV, ad es. didanosina, efavirenz
- clorpropamide, utilizzato per il trattamento del diabete
- teofillina, usata per il trattamento dei problemi respiratori
- medicinali usati per ridurre la risposta immunitaria (immunosoppressori), ad es. ciclosporina, azatioprina
- vidarabina, usata per il trattamento dell'herpes o della varicella
- citostatici (ad es. ciclofosfamide, doxorubicina, bleomicina, procarbazina, agenti alchilanti, mercaptopurina), usati per il trattamento dei tumori o delle malattie reumatiche
- idrossido di alluminio, usato per il trattamento di bruciore di stomaco e indigestione acida (deve lasciar passare almeno 3 ore tra l'assunzione dei due medicinali)

Se rientra in una delle categorie sopra descritte (o se ha qualsiasi dubbio), consulti il medico o il farmacista prima di prendere Duzallo.

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. È preferibile evitare l'uso di Duzallo durante la gravidanza. Chiedi consiglio al medico.

Duzallo non è raccomandato durante l'allattamento, poiché allopurinolo passa attraverso il latte materno.

I contraccettivi ormonali, incluse le forme orali, iniettabili, transdermiche e impiantabili, potrebbero risultare non affidabili quando assunti insieme a Duzallo. Devono essere presi in considerazione altri metodi contraccettivi. Chiedi consiglio al medico.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Duzallo può causare sonnolenza, capogiri o instabilità posturale. Se manifesta questi sintomi, non deve guidare o utilizzare macchinari.

### **Duzallo contiene lattosio**

Le compresse di Duzallo contengono lattosio (un tipo di zucchero). Se le è stata diagnosticata un'intolleranza ad alcuni zuccheri, si rivolga al medico prima di prendere questo medicinale.

## **3. Come prendere Duzallo**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. La scelta della dose di Duzallo dipende dalla dose di allopurinolo già assunta come singola(e) compressa(e) e sarà decisa dal medico. Il medico le indicherà se sono ancora necessarie dosi aggiuntive di allopurinolo.

Duzallo è una compressa da assumere per via orale. La dose raccomandata è 1 compressa una volta al giorno al mattino.

Non prenda più di 1 compressa al giorno.

Ingerisca la compressa intera con acqua al mattino dopo la colazione. Beva molta acqua durante il giorno per ridurre il rischio di calcoli renali.

### **Se prende più Duzallo di quanto deve**

Se assume una quantità superiore di questo medicinale rispetto a quanto deve, si rivolga immediatamente a un medico o si rechi presso l'ospedale più vicino. Può avere nausea o vomito, capogiri o diarrea.

### **Se dimentica di prendere Duzallo**

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Attenda e prenda la dose successiva di Duzallo al mattino seguente.

### **Se interrompe il trattamento con Duzallo**

Non interrompa il trattamento con Duzallo senza parlarne con il medico anche se si sente meglio. Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

### **Effetti indesiderati gravi**

#### **Problemi renali**

**Interrompa il trattamento con Duzallo e consulti immediatamente un medico** se ha uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati, dato che questi possono essere segni di un problema ai reni; potrebbe avere bisogno di un trattamento medico urgente.

I segni possono comprendere:

*Non comuni – possono interessare fino a 1 persona su 100*

- dolore a un fianco (localizzato sotto le costole e sopra l'osso iliaco),
- nausea,
- vomito,
- alterazioni della minzione o difficoltà a urinare,
- stanchezza, malessere o perdita dell'appetito.

#### **Ipersensibilità**

Se manifesta una reazione (allergica) di ipersensibilità, **interrompa il trattamento con Duzallo e consulti immediatamente un medico.**

I segni possono comprendere:

*Non comuni – possono interessare meno di 1 persona su 100*

- desquamazione della pelle, eruzioni, ulcere alle labbra e alla bocca
- molto raramente i segni possono includere sibili respiratori improvvisi, respirazione accelerata, costrizione toracica e crollo.
- febbre, esantema cutaneo, dolore articolare e risultati anomali degli esami del sangue e della funzione epatica (che possono essere segni di disturbo da ipersensibilità multiorgano)

*Rari – possono interessare fino a 1 persona su 1.000*

- esantemi cutanei (sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica) potenzialmente pericolosi per la vita che compaiono inizialmente sul torace come macchie rossastre concentrate che simili a un bersaglio o chiazze circolari spesso con vescicole al centro. Altri segni a cui prestare attenzione includono:
  - o ulcere della bocca, gola, naso, genitali e congiuntivite (occhi arrossati e gonfi)
  - o vescicole diffuse o desquamazione della pelle
  - o sintomi simil-influenzali

*Molto rari – possono interessare fino a 1 persona su 10.000*

- gonfiore delle labbra, della lingua, del viso, della gola, difficoltà a deglutire o respirare o comparsa di pomfi pruriginosi sulla pelle/orticaria (angioedema)
- Il trattamento con Duzallo può avere effetti sul sangue, che possono causare la comparsa di lividi più facilmente del solito o può manifestare mal di gola o altri segni di un'infezione. Di solito, questi effetti si manifestano nelle persone con problemi di fegato o ai reni (agranulocitosi).

## **Altri effetti indesiderati**

*Comuni – possono interessare fino a 1 persona su 10*

- aumento dei livelli dell'ormone tireostimolante nel sangue,
- influenza,
- mal di testa,
- esami del sangue che mostrano un aumento della creatinina (può essere un segno di problemi ai reni),
- bruciore di stomaco (reflusso acido),
- reazioni della pelle.

*Non comuni – possono interessare fino a 1 persona su 100*

- calcoli renali,
- i reni smettono di funzionare correttamente,
- reazioni della cute, compresi arrossamento, prurito, comparsa di pomfi sulla pelle (orticaria) ed esantema cutaneo dopo esposizione alla luce solare,
- disidratazione (perdita di troppi liquidi dal corpo),
- nausea o vomito,
- diarrea,
- test di funzionalità epatica anomali.

*Rari – possono interessare fino a 1 persona su 1.000*

- malattia del fegato (epatite).

*Molto rari – possono interessare fino a 1 persona su 10.000*

- dolore toracico, battito cardiaco lento, pressione sanguigna alta e polso lento,
- vomitare sangue (ematoemesi recidivante), presenza di grasso eccessivo nelle feci (steatorrea),
- infiammazione delle membrane mucose della bocca (stomatite), cambiamento della frequenza di evacuazione (cambiamenti della motilità intestinale),
- perdita o alterazione del colore dei capelli,
- metabolismo anomalo del glucosio (diabete, è possibile che il medico desideri misurare il livello di zucchero nel sangue e controllarlo se questo effetto si manifesta),
- alti livelli di colesterolo nel sangue (iperlipidemia),
- depressione,
- coma,
- debolezza, intorpidimento, instabilità posturale, incapacità di muovere i muscoli (paralisi) o perdita di coscienza,
- incapacità di controllare i movimenti muscolari (atassia),
- sensazione di formicolio, prurito, sensazione di punture di spillo o bruciore sulla pelle (parestesia),
- mal di testa, capogiro, sonnolenza o disturbo della vista,
- perdita di trasparenza dell'occhio (cataratta),
- cambiamento del senso del gusto,
- sangue nelle urine (ematuria),
- infertilità maschile o disfunzione erettile,
- ingrossamento delle mammelle in uomini e donne,
- accumulo di liquidi che causa gonfiore (edema), particolarmente delle caviglie,
- dolore muscolare,
- brufoli dolorosi,
- danno ai nervi che può causare intorpidimento, dolore e debolezza.

## **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Duzallo

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola o sul blister dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Duzallo

I principi attivi sono allopurinolo e lesinurad.

Ogni compressa rivestita con film da 300 mg/200 mg di Duzallo contiene 300 mg di allopurinolo e 200 mg di lesinurad.

Gli altri componenti sono:

- nucleo della compressa: idrossipropilcellulosa, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, crospovidone, magnesio stearato
- rivestimento con film: ipromellosa, titanio diossido (E171), acetina, ossido di ferro giallo (E172), ossido di ferro rosso (E172)

### Descrizione dell'aspetto di Duzallo e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film da 300 mg/200 mg di Duzallo sono di colore arancione tendenti al marrone chiaro, di forma oblunga e presentano l'incisione "LES200" e "ALO300" su di un lato.

Le compresse di Duzallo 300 mg/200 mg sono disponibili in confezioni blister da 10, 30 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**България**

Grünenthal GmbH  
Тел.: + 49 241 569-0

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Magyarország**

Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

**Danmark**

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

**Malta**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Norge**

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

**Ελλάδα**

Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

**France**

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

**Hrvatska**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Ireland**

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

**Ísland**

Grünenthal GmbH  
Sími: + 49 241 569-0

**Italia**

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

**Κύπρος**

Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

**Latvija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Portugal**

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

**România**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenská republika**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Grünenthal Sweden AB  
Tel: + 46 (0)86434060

**United Kingdom**

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.