

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Duzallo 200 mg/200 mg apvalkotās tabletes

Duzallo 300 mg/200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Duzallo 200 mg/200 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg allopurinola (*allopurinolum*) un 200 mg lesinurāda (*lesinuradum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 102,6 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Duzallo 300 mg/200 mg apvalkotās tabletes

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg allopurinola (*allopurinolum*) un 200 mg lesinurāda (*lesinuradum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību:

Katra apvalkotā tablete satur 128,3 mg laktozes (monohidrāta veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Duzallo 200 mg/200 mg apvalkotās tabletes

Gaiši rozā, iegarenas formas apvalkotās tabletes (7 x 17 mm).
Tabletēm vienā pusē ir iespiests “LES200” un “ALO200”.

Duzallo 300 mg/200 mg apvalkotās tabletes

Oranžas un brūnganas krāsas, iegarenas formas apvalkotās tabletes (8 x 19 mm).
Apvalkotām tabletēm vienā pusē ir iespiests “LES200” un “ALO300”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Duzallo ir paredzētas lietošanai pieaugušiem podagras pacientiem hiperurikēmijas ārstēšanai, ja, lietojot atbilstošu allopurinola monoterapijas devu, nav sasniegts vēlamais urīnskābes līmenis serumā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pirms pacients uzsāk Duzallo lietošanu, jāveic allopurinola devas titrēšana līdz atbilstošai devai.

Duzallo devas stipruma izvēle ir atkarīga no allopurinola devas, kas lietota atsevišķas/-u tabletes/-šu veidā.

Ieteicamā deva ir viena tablete Duzallo (200 mg/200 mg vai 300 mg/200 mg) vienu reizi dienā. Šī ir arī maksimālā Duzallo dienas deva (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kas saņem allopurinola devas, kas lielākas par 300 mg, var uzsākt Duzallo 200 mg/200 mg vai Duzallo 300 mg/200 mg lietošanu, bet viņiem papildus jālieto allopurinols, lai tiktu nodrošināta kopējā allopurinola deva, kas lietota pirms Duzallo lietošanas uzsākšanas.

Pacienti jāinformē, ka viņiem jābūt pietiekami labi hidratētiem.

Pacientiem jāpaskaidro, ka šo norādījumu neievērošana var palielināt nieru darbības traucējumu risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vēlamais urīnskābes līmenis serumā ir mazāk nekā 6 mg/dl (360 μmol/l). Pacientiem ar urīnskābes sāļu depozītiem vai pastāvīgiem simptomiem vēlamais līmenis ir mazāk nekā 5 mg/dl (300 μmol/l). Vēlamo urīnskābes līmeni serumā var pārbaudīt pēc 4 nedēļām, lai pielāgotu ārstēšanu vēlamajam urīnskābes līmenim serumā. Jāapsver podagras pasākumu profilakses pasākumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki (≥ 65 gadi)

Deva nav jāpielāgo atkarībā no vecuma (skatīt 5.2. apakšpunktu), tomēr gados vecākiem pacientiem pastāv lielāka pavājinātas nieru darbības iespējamība (skatīt ieteikumus par devām pacientiem ar nieru darbības traucējumiem). Pieredze, lietojot ļoti veciem pacientiem (≥ 75 gadi), ir neliela.

Nieru darbības traucējumi

Duzallo ir kontrindicētas pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL mazāks nekā 30 ml/min) vai terminālu nieru mazspēju, kā arī pacientiem, kam tiek veikta dialīze vai ir veikta nieres transplantācija (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Ņemot vērā darbības mehānismu, lesinurads šiem pacientiem varētu nebūt efektīvs (skatīt 5.1. apakšpunktu). Duzallo jālieto piesardzīgi pacientiem, kam CrCL ir diapazonā no 30 ml/min līdz mazāk nekā 45 ml/min (pieredze par lesinurada lietošanu pacientiem ar aprēķināto CrCL (eCrCL), kas mazāks par 45 ml/min, ir neliela).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* klasifikācijas A un B stadija) deva nav jāpielāgo (skatīt 5.2. apakšpunktu). Duzallo lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, tāpēc ieteikumus par Duzallo devām nevar sniegt.

Pediatriskā populācija

Duzallo drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Duzallo jālieto no rīta kopā ar uzturu, uzdzerot ūdeni.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Audzēja sabrukšanas sindroms vai Leša-Nīhena (*Lesch-Nyhan*) sindroms.

Smagi nieru darbības traucējumi (CrCL mazāks nekā 30 ml/min), termināla nieru mazspēja, nieru transplantāta saņēmēji un pacienti, kam tiek veikta dialīze (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jau esoša sirds un asinsvadu slimība

Duzallo lietošana nav ieteicama pacientiem ar nestabilu stenokardiju, III vai IV pakāpes sirds mazspēju atbilstoši Ņujorkas Sirds Asociācijas (*NYHA*) klasifikācijai, nekontrolētu hipertensiju vai miokarda infarktu, insultu vai dziļo vēnu trombozi pēdējo 12 mēnešu laikā, jo dati par lesinurada lietošanu nav pietiekami. Sirds un asinsvadu slimību pacientiem, kuru stāvoklis ir stabils, ieguvumu/risku attiecība jāizvērtē katram pacientam individuāli, ņemot vērā ieguvumus no urīnskābes līmeņa samazināšanas salīdzinājumā ar potenciālo sirds slimību risku (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Lietojot 200 mg lesinurada kombinācijā ar allopurinolu, biežāk konstatēta kreatinīna līmeņa paaugstināšanās serumā, kas saistīta ar pastiprinātu urīnskābes izvadīšanu caur nierēm. Pēc Duzallo lietošanas uzsākšanas iespējamas ar nieru darbību saistītas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nieru darbība jāpārbauda pirms Duzallo lietošanas uzsākšanas un periodiski pēc tam (piem., 4 reizes gadā), balstoties uz klīniskiem apsvērumiem, piemēram, nieru darbību sākumstāvokli, šķidruma zudumu, blakusslimībām vai vienlaicīgi lietotām zālēm. Rūpīgi jāuzrauga pacienti, kuriem novēro seruma kreatinīna līmeņa paaugstināšanos vairāk kā par 1,5 reizēm. Duzallo lietošana jāpārtrauc, ja kreatinīna līmenis serumā vairāk nekā 2 reizes pārsniedz līmeni pirms ārstēšanas uzsākšanas vai ja absolūtais kreatinīna līmenis serumā ir lielāks par 4,0 mg/dl. Ārstēšana jāpārtrauc pacientiem, kas ziņo par simptomiem, kas varētu liecināt par akūtu urīnskābes nefropātiju, piemēram, par sāpēm sānos, sliktu dūšu vai vemšanu, un nekavējoties jānosaka kreatinīna līmenis serumā. Duzallo lietošanu nedrīkst atsākt, ja netiek atklāts cits kreatinīna līmeņa serumā noviržu iemesls.

CYP2C9 genotipa ietekme

Pacienti, par kuriem zināms, ka viņiem ir vājš CYP2C9 metabolisms, jāārstē uzmanīgi, jo var būt palielināts ar nierēm saistīto lesinurada iespējamo nevēlamo blakusparādību risks (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības sindroms, Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS) un toksiskā epidermas nekrolīze (TEN)

Allopurinola paaugstinātas jutības reakcijas var izpausties dažādos veidos, tai skaitā kā makulopapulāri izsitumi, paaugstinātas jutības sindroms (sauc arī par DRESS) un SJS/TEN. Zāļu lietošanu nedrīkst atsākt pacientiem ar paaugstinātas jutības sindromu un SJS/TEN. Ādas paaugstinātas jutības reakciju ārstēšanā var palīdzēt kortikosteroīdu lietošana.

Ja pirmo reizi parādās allopurinola izraisīti izsitumi uz ādas vai citi simptomi, kas var liecināt par alerģisku reakciju, Duzallo un papildu allopurinola lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pēc nepieciešamības jānodrošina papildu medicīniskā aprūpe.

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kas vienlaicīgi lieto diurētiskus līdzekļus (it īpaši tiazīdus) un Duzallo, var būt palielināts allopurinola izraisītu paaugstinātas jutības reakciju risks (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

HLA-B*5801 allēle

Pierādīts, ka HLA-B*5801 allēles esamība ir saistīta ar paaugstinātas jutības sindroma un SJS/TEN attīstības risku, lietojot allopurinolu. HLA-B*5801 allēles sastopamība dažādās etniskās grupās ir ļoti atšķirīga: tā sastopama līdz 20 % Ķīnas Han populācijās, 8-15 % taizemiešu, aptuveni 12 % Korejas populācijās un 1-2 % personu ar Japānas vai Eiropas izcelsmi. Pirms ārstēšanas ar allopurinolu uzsākšanas jāapsver HLA-B*5801 skrīnings pacientu apakšgrupās, kurās šī allēle ir bieži sastopama. Šiem pacientiem risku vēl vairāk var palielināt hroniska nieru slimība. Ja pacientiem, kas ir Ķīnas Han populācijas, Taizemes vai Korejas populācijas pēcteci, nav pieejama HLA-B*5801 genotipēšana, pirms ārstēšanas uzsākšanas ir rūpīgi jāizvērtē, vai ārstēšanas ieguvumi atsver iespējami lielākos riskus. Citām pacientu populācijām genotipēšanas lietošana nav noteikta. Ja zināms, ka pacients ir HLA-B*5801 nēsātājs, it īpaši, ja pacients ir Ķīnas Han populācijas, Taizemes vai Korejas populācijas pēctecis, allopurinola lietošanu nedrīkst uzsākt, ja vien nav citu piemērotu ārstēšanas iespēju un tiek uzskatīts, ka ieguvumi pārsniedz riskus. Īpaša uzmanība jāpievērš paaugstinātas jutības sindroma vai SJS/TEN simptomiem, un pacients jāinformē par nepieciešamību nekavējoties pārtraukt ārstēšanu, ja parādās pirmie simptomi.

Neatkarīgi no etniskās izcelsmes SJS/TEN ir iespējams arī pacientiem, kas nav HLA-B*5801 nēsātāji.

Akūti podagras paasinājumi (podagras uzliesmojumi)

Pēc Duzallo lietošanas uzsākšanas ir iespējami podagras paasinājumi. To izraisa urīnskābes līmeņa pazemināšanās serumā, kā rezultātā no audu izgulsnējumiem izdalās urāti. Jāapsver podagras paasinājumu profilakses pasākumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Podagras paasinājuma dēļ ārstēšana ar Duzallo nav jāpārtrauc. Podagras paasinājums jāārstē vienlaicīgi atbilstoši katra pacienta vajadzībām. Vienlaicīga ārstēšana ar Duzallo samazina podagras paasinājumu biežumu.

Urīnskābes nierakmeņu iesprūšana

Atbilstoša ārstēšana ar allopurinolu var izraisīt lielu urīnskābes nierakmeņu izšķīšanu nieru blūdiņā, un pastāv neliela iespējamība, ka tie varētu iesprūst urīnvadā.

Vairogdziedzera slimības

Atklātā pētījuma pagarinājumā pacientiem, kas ilgstoši lietoja allopurinolu (5,8 %), konstatēta TSH rādītāju paaugstināšanās (> 5,5 μSV/ml). Lietojot allopurinolu pacientiem ar vairogdziedzera funkcijas traucējumiem, jāievēro piesardzība.

Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar citām zālēm

CYP3A substrāti

Lesinurads ir vājš līdz mērens CYP3A induktors (skatīt 4.5. apakšpunktu). Lesinurada indukcijas efekts ir sagaidāms pēc 2 līdz 3 nedēļu ilgas nepārtrauktas vienlaicīgas Duzallo lietošanas. Pacientiem, kas lieto lipīdu līmeni pazeminošās zāles (piem., lovastatīnu vai simvastatīnu) vai antihipertensijas zāles (piem., amlodipīnu, felodipīnu vai nisoldipīnu), kas ir jutīgi CYP3A substrāti, ieteicama papildu lipīdu un asinsspiediena kontrole, jo šo zāļu efektivitāte var būt samazināta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi

Hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi, tostarp perorālās, injicējamās, transdermālās un implantējamās zāļu formas, var būt nepietiekami iedarbīgi, ja vienlaicīgi lieto Duzallo. Lietojot Duzallo, sievietēm reproduktīvā vecumā jālieto papildu kontracepcijas līdzekļi un nav jāpaļaujas tikai uz hormonālajiem pretapaugļošanās līdzekļiem (skatīt 4.5. un 4.6. apakšpunktu).

Laktozes nepanesība

Duzallo satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama:

Salicilāti un neselektīvas urikozūriskas aktīvās vielas, piemēram, probenecīds

Salicilāti par 325 mg lielākā dienas devā var samazināt lesinurada urīnskābes līmeni serumā pazeminošo iedarbību, un tos nedrīkst lietot vienlaicīgi ar Duzallo. Nav nekādu ierobežojumu, lietojot 325 mg vai mazāku salicilātu dienas devu (t. i., kardiovaskulārajai aizsardzībai). Pacientiem, kas placebo kontrolētos klīniskos pētījumos saņēma mazu acēilsaliciliskābes devu kombinācijā ar allopurinolu vai feboksostatu, novēroja pastāvīgu urīnskābes līmeņa pazemināšanos serumā.

Oksipurinols — galvenais allopurinola metabolīts, kas pats ir terapeitiski aktīvs, izdalās caur nierēm līdzīgā veidā kā urāti.

Tādējādi zāles, kam piemīt neselektīva urikozūriskā iedarbība, piemēram, probenecīds vai salicilāti lielās devās, var pastiprināt oksipurinola izdalīšanos. Tas var samazināt Duzallo, kas satur aktīvo vielu allopurinolu, terapeitisko iedarbību, bet šīs mijiedarbības loma jāvērtē katrā gadījumā individuāli.

Ampicilīns/amoksicilīns

Pacientiem, kas vienlaicīgi lietoja ampicilīnu vai amoksicilīnu un allopurinolu, ziņots par lielāku ādas izsitumu sastopamību, nekā pacientiem, kas nelietoja abas zāles. Šīs saistības iemesls nav noskaidrots. Tomēr pacientiem, kas lieto Duzallo, kas satur aktīvo vielu allopurinolu, ampicilīna vai amoksicilīna vietā ieteicams izmantot citas alternatīvas zāles, ja iespējams.

Didanozīns

Veseliem brīvprātīgajiem un HIV pacientiem, kas lietoja didanozīnu, didanozīna maksimālās koncentrācijas plazmā (C_{max}) un laukuma zem līknes (AUC) vērtības gandrīz divkāršojās, ja vienlaicīgi tika lietots allopurinols (300 mg dienā). Terminālais eliminācijas pusperiods nemainījās. Abu šo aktīvo vielu vienlaicīga lietošana principā nav ieteicama. Ja no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, ir pieciešama didanozīna devas samazināšana un rūpīga pacientu uzraudzība.

Epoksīdu hidrolāzes inhibitori (piem., valproiskābe, valpromīds)

Mikrosomu epoksīdu hidrolāzes (mEH) inhibitori (piemēram, valproiskābe, valpromīds) var ietekmēt lesinurada metabolismu. Duzallo nedrīkst lietot kopā ar mEH inhibitoriem.

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā jāievēro piesardzība:

Diurētiskie līdzekļi

Ziņots par paaugstinātas jutības reakciju riska pieaugumu, ja allopurinolu lieto kopā ar diurētiskiem līdzekļiem, it īpaši tiazīdiem, un it īpaši nieru darbības traucējumu gadījumā (skatīt 4.4. apakšpunktu un 5.1. apakšpunktu).

Angiotenzīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori

Vienlaicīga allopurinola un AKE inhibitoru lietošana var palielināt paaugstinātas jutības risku, it īpaši, ja pastāv nieru darbības traucējumi.

6-merkaptopurīns un azatioprīns

Ja netiek samazināta deva, 6-merkaptopurīna un azatioprīna koncentrācija serumā var sasniegt toksisku līmeni. Pacienti, kas lieto Duzallo, kas satur aktīvo vielu allopurinolu, un 6-merkaptopurīnu vai azatioprīnu, par 25 % jāsamazina 6-merkaptopurīna vai azatioprīna iepļānotā deva. Pacienti rūpīgi jānovēro terapeitiskā atbildes reakcija un toksicitātes simptomi.

Citostatiskie līdzekļi

Lietojot allopurinolu kopā ar citostatiskiem līdzekļiem (piem., ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, bleomicīnu, prokarbazīnu, alkilējošiem līdzekļiem), biežāk ir iespējamas asins diskrāzijas salīdzinājumā ar situācijām, kad šīs aktīvās vielas tiek lietotas vienas pašas. Tāpēc regulāri jākontrolē asins aina.

Vidarabīns (adenīna arabinozīds)

Pierādījumi liecina, ka allopurinola klātbūtnē palielinās adenīna arabinozīda plazmas eliminācijas pusperiods, un tādēļ abu aktīvo vielu vienlaicīgas lietošanas gadījumā nepieciešama īpaša uzraudzība, lai konstatētu pastiprināti toksisku iedarbību.

CYP3A substrāti

Lesinurada izraisītā vājā līdz mērenā CYP3A indukcija var samazināt vienlaicīgi lietoto zāļu, kas ir jutīgi CYP3A substrāti, kopējo daudzumu plazmā. Mijiedarbības pētījumos, kas veikti veselām personām ar lesinuradu un CYP3A substrātiem, lesinurads samazināja sildenafilīna un amlodipīna koncentrāciju plazmā. Ar lesinuradu var mijiedarboties HMG-CoA reaktīvasies inhibitori, kas ir jutīgi CYP3A substrāti. Pivotalos klīniskos pētījumos izmaiņas vienlaicīgi lietoto zāļu shēmā bija jāveic lielākai pacientu proporcijai tajā pacientu grupā, kas lietoja lipīdu līmeni pazeminošas vai antihipertensīvas zāles, kas bija CYP3A substrāti, un 200 mg lesinurada un ksantīna oksidāzes inhibitora kombināciju, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri tik ārstēti ar placebo un ksantīna oksidāzes inhibitora kombināciju (attiecīgi 35 % salīdzinājumā ar 28 %). Jāņem vērā samazinātas vienlaikus lietoto zāļu, kas ir CYP3A substrāti, efektivitātes iespējamība un jākontrolē to iedarbība (t. i., asinsspiediens un holesterīna līmenis) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ciklosporīns

Vienlaicīgas lietošanas gadījumā allopurinols var palielināt ciklosporīna koncentrāciju plazmā. Jāņem vērā potenciālā ciklosporīnam specifiska ievēlamo blakusparādību iespējamības palielināšanās. Šo efektu var samazināt vai pat novērst vājā līdz mērenā CYP3A indukcija, ko izraisa vienlaicīga lesinurada lietošana. Tomēr dati nav pieejami.

Pacienti, kam veikta transplantācija, nepieciešama bieža ciklosporīna koncentrācijas noteikšana un, ja nepieciešams, devas pielāgošana, it īpaši, uzsākot vai atceļot Duzallo lietošanu.

Hormonālie pretapaugļošanas līdzekļi

Lesinurads ir vājš vai vidēji stiprs CYP3A induktors un teorētiski var samazināt dažu hormonu pretapaugļošanas līdzekļu koncentrāciju serumā, tādējādi pavājinot kontrceptīvo efektivitāti (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).

CYP2B6 substrāti

Ņemot vērā *in vitro* pētījumu rezultātus, lesinurads var būt vājš CYP2B6 induktors, taču šī mijiedarbība nav klīniski pierādīta. Tāpēc ieteicams uzraudzīt, vai pacientiem nesamazinās CYP2B6 substrātu (piem., bupropiona, efavirenza) efektivitāte, lietojot tos vienlaicīgi ar lesinuradu.

Ņemot vērā mijiedarbības pētījumu rezultātus veselām personām vai podagras pacientiem, lesinuradam nepiemīt klīniski nozīmīga mijiedarbība ar NSPL (naproksēnu un indometacīnu) vai kolhicīnu.

Teofilīns

Zināts, ka allopurinols var samazināt teofilīna metabolismu. Mijiedarbības mehānismu varētu izskaidrot ar ksantīna oksidāzes iesaistīšanos teofilīna biotransformācijā cilvēkiem. Pacienti, kas lieto Duzallo, vajadzētu kontrolēt teofilīna līmeni.

Hlorpropamīds

Ja Duzallo, kas satur aktīvo vielu allopurinolu, lieto vienlaicīgi ar hlorpropamīdu un pacientam ir nieru darbības traucējumi, pastāv hipoglikēmiskās iedarbības pagarināšanās risks.

CYP2C9 inhibitori un induktori

Lesinurada kopējā iedarbība palielinās, to lietojot vienlaikus ar CYP2C9 inhibitoriem. Flukonazols – vidēji spēcīgs CYP2C9 inhibitors – palielināja lesinurada AUC (56 %) un C_{max} (38 %), kā arī urīnā neizmainītā veidā izdalītā lesinurada daudzumu. Paredzams, ka arī citi vidēji spēcīgi CYP2C9 inhibitori, piemēram, amiodarons, līdzīgā mērā ietekmēs lesinurada farmakokinētiku. Tāpēc Duzallo ieteicams uzmanīgi lietot pacientiem, kas tiek ārstēti ar vidēji spēcīgiem CYP2C9 inhibitoriem. Paredzams, ka lesinurada iedarbība samazinās, to lietojot vienlaicīgi ar CYP2C9 induktoriem (piem., karbamazepīnu, kas ir mērens CYP2C9 induktors). Lietojot Duzallo vienlaicīgi ar CYP2C9 induktoru, jākontrolē zāļu efektivitātes samazināšanās.

Kumarīnu grupas antikoagulanti

Eksperimentālos apstākļos novērota mijiedarbība starp allopurinolu un kumarīnu grupas antikoagulantus. Klīniskais nozīmīgums nav skaidrs. Jāņem vērā iespējamā mijiedarbība, ja pacients, kas lieto perorālus antikoagulantus, uzsāk Duzallo lietošanu. Visi pacienti, kas lieto kumarīnu grupas antikoagulantus, rūpīgi jāuzrauga.

Alumīnija hidroksīds

Ja vienlaicīgi lieto alumīnija hidroksīdu, allopurinolu saturošu zāļu iedarbība var pavājināties. Starp abu šo zāļu lietošanas reizēm jāievēro vismaz 3 stundu starplaiks.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lesinurada lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami, un dati par allopurinola lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti.

Lesinurada pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi.

Allopurinola lietošanas pētījumi, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Duzallo lietošanas grūtniecības laikā. Lietojot Duzallo, sievietēm reproduktīvā vecumā nevajadzētu paļauties tikai uz hormonālo kontracepciju (tostarp perorālās, injicējamās, transdermālās un implantējamās zāļu formas) (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Allopurinols un tā metabolīts oksipurinols izdalās cilvēka pienā. Duzallo lietošana krūts barošanas laikā nav ieteicama.

Fertilitāte

Lesinurada un allopurinola ietekme uz cilvēka fertilitāti nav pētīta.

Lietojot lesinuradu žurku tēviņiem un mātītēm, ietekme uz pārošanos vai fertilitāti nav konstatēta.

Reproduktīvās funkcijas pētījumos lietojot allopurinolu žurkām un trušiem devās, kas līdz divdesmit reizēm pārsniedza parasto devu cilvēkam, fertilitātes pasliktināšanās netika konstatēta.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lesinurads neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr, tā kā saņemtie ziņojumi liecina, ka allopurinolu lietojušajiem pacientiem ir bijušas tādas nevēlamās blakusparādības kā miegainība, vertigo un ataksija (skatīt 4.8. apakšpunktu), pacientiem jāievēro piesardzība pirms transportlīdzekļu vadīšanas, mehānismu apkalpošanas vai bīstamu darbību izpildīšanas, kamēr viņi nav pietiekami pārliecinājušies, ka Duzallo nav nevēlamas ietekmes uz viņu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma raksturojuma kopsavilkums

Lesinurada 200 mg devas drošums tika vērtēts 3. fāzes kombinētas terapijas klīniskajos pētījumos (ietverot pētījumu pagarinājumus). Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības pacientiem, kas ārstēti, lietojot lesinurada 200 mg devu, bija gripa, gastroezofageālā atviļņa slimība, galvassāpes un paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs. Tādas nopietnas nevēlamās blakusparādības kā nieru mazspēja, nieru darbības traucējumi un nefrolitiāze konstatētas retāk (mazāk nekā 1 gadījums no 100 pacientiem) (skatīt 1. tabulu). Klīniskajos pētījumos nevēlamās blakusparādības pārsvarā bija vieglas vai vidēji smagas un izzuda, turpinot lesinurada terapiju. Visbiežākā nevēlamā blakusparādība, kuras dēļ lesinurada lietošana bija jāpārtrauc, bija paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs (biežums 0,8 %). Allopurinola nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums var atšķirties atkarībā no lietotās devas un kombinācijā lietotajām zālēm.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības iedalītas atbilstoši to biežumam un orgānu sistēmu klasifikācijai. Biežuma grupas definētas saskaņā ar šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$) un ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

1. tabulā uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas klīniskajos pētījumos pacientiem, kuri lietoja 200 mg lesinurada vienu reizi dienā kombinācijā ar allopurinolu, un tās nevēlamās blakusparādības, kas atzītas par saistītām tikai ar allopurinola lietošanu.

Zāles vairs nav reģistrētas

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un biežumam

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
<i>Infekcijas un infestācijas</i>	Gripa			Furunkuls
<i>Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)</i>				Angioimūnblastiska T šūnu limfoma
<i>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</i>				Agranulocitoze*, aplastiskā anēmija*, trombocitopēnija*
<i>Imūnās sistēmas traucējumi</i>		Paaugstināta jutība**		
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>		Dehidratācija		Cukura diabēts, hiperlipidēmija
<i>Psihiskie traucējumi</i>				Depresija
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	Galvassāpes			Koma, paralīze, ataksija, neiropātija, parestēzija, miegainība, disgeizija
<i>Acu bojājumi</i>				Katarakta, redzes traucējumi (redzes pasliktināšanās un redzes miglošanās)
<i>Ausu un labirinta bojājumi</i>				Vertigo
<i>Sirds funkcijas traucējumi</i>				Stenokardija, bradikardija
<i>Asinsvadu sistēmas traucējumi</i>				Hipertensija
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	Gastroezofageālā atviļņa slimība	Slikta dūša, vemšana un caureja		Recidivējoša hematemēze, steatoreja, stomatīts, defekācijas biežuma izmaiņas

Orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>		Normai neatbilstoši aknu darbības rādītāji	Hepatīts	
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	Izsitumi			Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze, angioneirotiskā tūska, zaļu izraisīti izsitumi, alopēcija, matu krāsas izmaiņas
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>				Mialģija
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>		Nieru mazspēja***, nieru darbības traucējumi, nefrolitiāze	Urolitiāze	Hematūrija, azotēmija
<i>Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības</i>				Neauglība vīriešiem, erektilā disfunkcija, ginekomastija
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>				Tūska, vispārējs savārgums, astēnija
<i>Izmeklējumi</i>	Paaugstināts vairogdziedzera stimulējošā hormona līmenis asinīs****, paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs			

* Saņemti ļoti reti ziņojumi par trombocitopēniju, agranulocitozi un aplastisko anēmiju, it īpaši personām ar nieru un/vai aknu darbības traucējumiem

** Fotodermatoze, fotosensitivitātes reakcija, alerģisks dermafīts, nieze un nātrene.

*** Ietver šādus terminus: nieru mazspēja, hroniska nieru mazspēja un akūta nieru mazspēja.

**** Attiecīgajos pētījumos, kuros tika ziņots par vairogdziedzera stimulējošā hormona (TSH) (*thyroid stimulating hormone*) koncentrācijas palielināšanos, netika konstatēta ietekme uz brīvā T4 koncentrāciju vai arī TSH koncentrācija atbilda subklīniskam hipotireoīdismam.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Nieru darbības traucējumi

Duzallo, kas kā aktīvo vielu satur lesinuradu, palielina urīnskābes izvadīšanu caur nierēm, kas var izraisīt pārejošu kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā, ar nierēm saistītas nevēlamas blakusparādības un nierakmeņu veidošanos (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Kardiovaskulārais drošums

Randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos kombinētās terapijas klīniskajos pētījumos (CLEAR1 un CLEAR2) netika biežāk novēroti izvērtēti nopietni nevēlami kardiovaskulāru notikumi (MACE) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Paaugstināta jutība

Lietojot lesinuradu klīnisko programmu laikā, retos gadījumos ziņots par paaugstinātas jutības reakciju (fotodermatoze, fotosensitivitātes reakcijas, alergiskais dermatīts, nieze un nātrene). Neviena no tām nebija nopietna un nevienā gadījumā nebija nepieciešama hospitalizācija.

Imūnās sistēmas traucējumi

Paaugstinātas jutības reakcijas var izpausties kā drudzis, ādas reakcijas, drebuļi un artralģija.

Var rasties vēlīna vairāku orgānu paaugstinātas jutības reakcija (to sauc par paaugstinātas jutības sindromu vai DRESS) ar drudzi, izsitumiem, vaskulītu, limfadenopātiju, plaušu limfomu, artralģiju, leukopēniju, eozinofiliju, hepatosplenomegāliju, aknu izmeklējumu rādītāju novirzēm no normas un žultsvadu izžušanas sindromu (intrahepatisko žultsvadu bojājumu un izžušanu), kas var izpausties dažādās kombinācijās. Var tikt skarti arī citi orgāni (piem., aknes, plaušas, nieres, aizkuņģa dziedzeris, miokards un resnā zarna). Ja parādās šādas reakcijas, un tas var notikt jebkurā ārstēšanas brīdī, Duzallo lietošana nekavējoties un pilnībā jāpārtrauc.

Zāļu lietošanu nedrīkst atsākt pacientiem ar paaugstinātas jutības sindromu.

Vispārīgu paaugstinātas jutības reakciju gadījumā (it īpaši gadījumos ar letālu iznākumu) pacientam parasti iepriekš ir bijuši nieru un/vai aknu darbības traucējumi.

Ādas reakcijas

Ādas reakcijas ir visbiežāk sastopamās nevēlamās blakusparādības, kas ir iespējamās jebkurā ārstēšanas laikā. Tās var būt niezošas, makulopapulāras, reizēm zvīņainas, reizēm purpursarkanas un — retos gadījumos — eksfoliatīvas (kā SJS/TEN gadījumā). Visaugstākais SJS un TEN vai citu nopietnu paaugstinātas jutības reakciju risks ir pirmo ārstēšanas nedēļu laikā. Zāļu lietošanu nedrīkst atsākt pacientiem ar SJS/TEN.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Lesinurads

Pārdozēšanas gadījumā nav specifiskas ārstēšanas, un pārdozēšanas simptomi nav noskaidroti.

Allopurinols

Pamatojoties uz literatūrā pieejamajiem datiem un gadījumu, kad iekšķīgi lietota viena vienreizēja 20 g allopurinola deva, vienam pacientam ir konstatēti tādi simptomi kā slikta dūša, vemšana, caureja un reibonis. Citam pacientam 22,5 g allopurinola iekšķīga lietošana neizraisīja nevēlamas blakusparādības. Specifisks antidots nav zināms.

Ja pastāv aizdomas par pārdozēšanu, jāveic simptomātiska un atbalstoša ārstēšana, tai skaitā jānodrošina pietiekama hidratācija. It īpaši, ja zāles lietotas kopā ar azatiopriņu vai 6-merkaptopurīnu, ir indicēti uzsūkšanos mazinoši vai elimināciju uzlabojoši pasākumi, piemēram, hemodialīze (hemodialīzi var apsvērt pacientiem ar smagiem nieru vai aknu darbības traucējumiem).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretpodagras līdzekļi, urīnskābes veidošanos inhibējoši līdzekļi.
ATĶ kods: M04AA51

Darbības mehānisms

Duzallo satur lesinuradu un allopurinolu — divas hiperurikēmiju samazinošas aktīvās vielas, kuru darbības mehānismi papildina viens otru.

Lesinurads ir selektīvs urīnskābes reabsorbcijas inhibitors, kas inhibē urīnskābes transporta vielu URAT1. URAT1 nodrošina filtrētās urīnskābes lielākās daļas reabsorbciju no nieru kanāliņu lūmena. Inhibējot URAT1, lesinurads palielina urīnskābes ekskreciju un tādējādi pazemina urīnskābes līmeni serumā (sUA – *serum uric acid*). Lesinurads arī inhibē OAT4 – urīnskābes transporta vielu, kas iesaistīta diurētisko līdzekļu inducētajā hiperurikēmijā.

Lesinurads kombinācijā ar ksantīna oksidāzes inhibitoru palielina urīnskābes ekskreciju un mazina urīnskābes veidošanos, tādējādi sUA pazeminās vēl vairāk.

Allopurinols ir ksantīna oksidāzes inhibitors. Allopurinols un tā galvenais metabolīts oksipurinols samazina urīnskābes līmeni plazmā un urīnā, inhibējot ksantīna oksidāzi — enzīmu, kas katalizē hipoksantīna oksidāciju ksantīnā un ksantīna oksidāciju urīnskābē. Papildus purīnu katabolisma inhibīcijai dažiem, bet ne visiem hiperurikēmijas pacientiem, zāles nomāc purīnu *de novo* biosintēzi, atgriezeniski inhibējot hipoksantīna-guanāta fosforiboziltransferāzi. Pārējie allopurinola metabolīti ir allopurinola ribozīds un oksipurinola ribozīds.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Vienu reizi dienā lietota lesinurada 200 mg efektivitāti kombinācijā ar allopurinolu pētīja 2 daudzcentru, randomizētās dubultmaskētos, placebo kontrolētos klīniskos pētījumos 812 pieaugušiem pacientiem (11 % no šiem pacientiem bija gados vecāki – ≥ 65 gadus veci) ar hiperurikēmiju un podagru (CLEAR1 un CLEAR2). Visi pētījumi ilga 12 mēnešus, un pacienti saņēma podagras paasinājumu profilaksi ar kolhicīnu vai NSPL pirmos 5 lesinurada terapijas mēnešus.

Duzallo lietošana pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju

CLEAR1 un CLEAR2 iekļautajiem podagras pacientiem, kuri lietoja stabilu allopurinola devu — vismaz 300 mg (vai 200 mg vidēji smagu nieru darbības traucējumu gadījumā) –, urīnskābes līmenis serumā pārsniedza 6,5 mg/dl un iepriekšējos 12 mēnešos bija ziņots par vismaz 2 podagras paasinājumiem. Abos pētījumos 61 % pacientu bija viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi, un 19 % bija urīnskābes sāļu depozīti sākumstāvoklī. Pacienti turpināja lietot nozīmēto allopurinola devu un tika randomizēti attiecībā 1:1:1 saņemt lesinuradu 200 mg, lesinuradu 400 mg vai placebo vienu reizi dienā.

Gan CLEAR1, gan CLEAR2 primārais efektivitātes mērķkritērijs bija pacientu daļa, kas sasnieguši mērķa urīnskābes līmeni serumā — mazāk nekā 6 mg/dl — līdz 6. mēnesim. Abos pētījumos būtiski vairāk pacientu, kas lietoja lesinuradu 200 mg kombinācijā ar allopurinolu ≥ 300 mg/dienā (≥ 200 mg/dienā pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem), sasniegta mērķa urīnskābes līmeni serumā — mazāk nekā 6 mg/dl — līdz 6. mēnesim un 12. mēnesim, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma placebo kombinācijā ar allopurinolu (skatīt 3. tabulu).

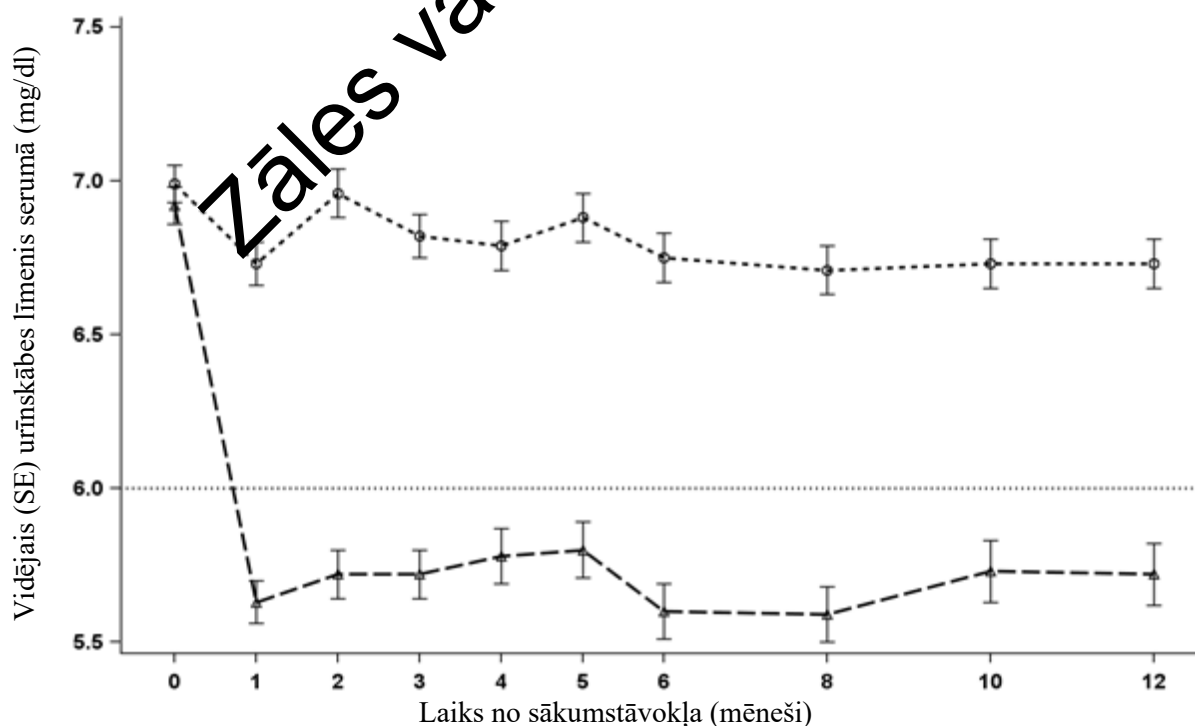
Ilgstošas atbildes reakcijas stabilitāti konstatēja lielākai pacientu daļai grupā, kas lietoja 200 mg lesinurada kombinācijā ar allopurinolu, kas sasniedza mērķa urīnskābes līmeni serumā katrā vizītē 3 mēnešus pēc kārtas (4., 5. un 6. mēnesī), salīdzinot ar pacientiem, kas lietoja placebo kombinācijā ar allopurinolu (skatīt 3. tabulu).

3. tabula. Pacientu daļa, kas sasniedza mērķa urīnskābes līmeni serumā (< 6 mg/dl), lietojot lesinuradu kombinācijā ar allopurinolu — apkopie CLEAR1 un CLEAR2 pētījumu dati

	Pacientu daļa, kas sasniedza mērķa urīnskābes līmeni serumā (< 6,0 mg/dl) N (%)		Daļas atšķirība (95 % TI)
Laika brīdis	Placebo + allopurinols N= 407	Lesinurads 200 mg + allopurinols N= 405	Lesinurads 200 mg salīdzinājumā ar placebo
4., 5., 6. mēnesis	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21, 0,32)
6. mēnesis	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23, 0,36)
12. mēnesis	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18, 0,31)

Lesinurads, pievienojot to allopurinolam, izraisīja vidējā urīnskābes līmeņa samazināšanos serumā salīdzinājumā ar placebo, un šī iedarbība bija noturīga ilgā laika periodā pacientiem, kas turpināja ārstēšanos (skatīt 1. attēlu).

1. attēls. Vidējais urīnskābes līmenis serumā apkopotos klīniskos pētījumos ar lesinuradu kombinācijā ar allopurinolu pacientiem ar nepietiekamu atbildes reakciju (sUA ≥ 6 mg/dl) salīdzinājumā ar allopurinola monoterapiju



Terapijas grupa: --o-- placebo + allopurinols, --Δ-- lesinurads 200 mg + allopurinols

Abos pētījumos līdz 6. mēnesim urīnskābes līmeni, kas mazāks par 5 mg/dl, sasniedza lielāka pacientu daļa grupā, kas lietoja lesinuradu 200 mg kombinācijā ar allopurinolu, salīdzinājumā ar grupu, kas lietoja placebo kombinācijā ar allopurinolu (CLEAR1: 29 % salīdzinājumā ar 10 %; CLEAR2: 35 % salīdzinājumā ar 5 %).

Primārais mērķa kritērijs pacientiem ar nieru darbības traucējumiem

Līdzīgi kā vispārējā populācijā, to pacientu daļa, kuriem bija viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumiem (eCrCL 30-89 ml/min) un kas sasniedza mērķa urīnskābes līmeni serumā pēc 6 mēnešiem, bija 56 % lesinurada 200 mg grupā salīdzinājumā ar 29 % grupā, kas lietoja placebo kombinācijā ar allopurinolu devu diapazonā no 200 mg līdz 900 mg.

Klīniskie rezultāti – ārstējami podagras paasinājumi

Randomizēto pētījumu pēdējos 6 mēnešos (pēc podagras profilakses pārtraukšanas) ārstējamu podagras paasinājumu biežums bija neliels un līdzīgs biežumam placebo grupā — skaita mediāna bija nulle. Ilgtermiņa nekontrolētos pētījumos pagarinājumos podagras paasinājumu, kam nepieciešama ārstēšana, daudzums vēl vairāk samazinājās 60 % personu, kas piedalījās pētījumu pagarinājumos un turpināja ārstēšanu ar lesinuradu 200 mg kombinācijā ar allopurinolu vai febeksosolu, vēl vienu gadu.

Klīniskie rezultāti – tiazīdu vienlaicīga lietošana

Pacientiem, kas ar placebo kontrolētos klīniskos pētījumos saņēma tiazīdu grupas diurētiskos līdzekļus kombinācijā ar allopurinolu, novēroja pastāvīgu urīnskābes līmeņa pazemināšanos serumā.

Klīniskie rezultāti – nieru darbības traucējumi

Divos 12 mēnešus ilgos, ar placebo kontrolētos pētījumos, kuros tika lietots lesinurads kombinācijā ar allopurinolu un — salīdzinājumam — allopurinols viens patiņā (placebo), kreatinīna līmenis serumā salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem 1,5 līdz 2 reizes paaugstinājās 4,4 % ar 200 mg lesinuradu ārstēto pacientu un 2,2 % ar placebo ārstēto pacientu. Kreatinīna līmenis serumā salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem 2 vai vairāk reizes paaugstinājās 1,5 % ar 200 mg lesinuradu ārstēto pacientu un 0 % ar placebo ārstēto pacientu. Šis paaugstinātais līmenis parasti izzuda, pārsvarā – nepārtraucot ārstēšanu. Ziņojumi liecina, ka ar nierēm saistītas nevēlamās blakusparādības konstatētas 4,9 % pacientu, kam tika lietota lesinurada 200 mg deva, un — salīdzinājumam — 4,2 % pacientu, kam tika lietots placebo. Nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšanu pārtrauca 1 % pacientu katrā terapijas grupā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Visbiežākā ar nierēm saistītā nevēlama blakusparādība bija kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs (3,7 % pacientu lesinurada 200 mg grupā un 2,2 % pacientu placebo grupā). Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ar nierēm saistītu nevēlamo blakusparādību biežums visās terapijas grupās bija līdzīgs: 13,4 % lesinurada 200 mg grupā un 12,5 % placebo grupā. Par nopietnām ar nierēm saistītām nevēlamām blakusparādībām, piem., akūtu nieru mazspēju un nieru darbības traucējumiem, tika ziņots pacientiem placebo grupā (0,2 %) un nevienam pacientam lesinurada 200 mg grupā.

Dati no ilgtermiņa pētījumu pagarinājumiem līdz 52 mēnešiem liecina, ka renālā drošuma raksturojums atbilst ar placebo kontrolētos pētījumos novērotajam drošumam.

Pacientiem ar nierakmeņiem anamnēzē bija atļauts iesaistīties 12 mēnešu ilgajos pētījumos, kuros lietoja lesinuradu kombinācijā ar allopurinolu. Šajos pētījumos par nierakmeņu nevēlamām blakusparādībām (visbiežāk – nefrolitiāzi) tika ziņots pacientiem lesinurada 200 mg grupā (0,5 %) un placebo grupā (1,2 %).

Klīniskie rezultāti – kardiovaskulārais drošums

Randomizētos, dubultmaskētos, ar placebo kontrolētos kombinētās terapijas klīniskajos pētījumos izvērtētu nopietnu nevēlamu kardiovaskulāru notikumu (MACE; kardiovaskulārā nāve, neletāls miokarda infarkts vai neletāls insults) sastopamība uz 100 pacientgadiem bija: 0,60 (95 % ticamības intervāls (TI) 0,15, 2,41) placebo grupā un 0,61 (95 % TI 0,15, 2,43) lesinurada 200 mg grupā, lietojot kombinācijā ar allopurinolu (CLEAR1 un CLEAR2). Cēloniskā saistība ar lesinuradu nav pierādīta. Tajos pašos pētījumos visiem pacientiem, kas tika ārstēti ar lesinuradu 200 mg un kam tika konstatēts MACE, anamnēzē bija sirds mazspēja, insults vai miokarda infarkts. Post-hoc analīzēs pacientu ar augstu kardiovaskulāro risku sākumstāvoklī (definēts kā pārejoša išēmiskā lēkme, stenokardija, sirds mazspēja, miokarda infarkts, perifēro asinsvadu slimība un/vai insults) apakšgrupā tika konstatēts, ka MACE sastopamība bija 0/39 placebo grupā un 2/43 lesinurada 200 mg grupā.

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Duzallo visās pediātriskās populācijas apakšgrupās hiperurikēmijas ārstēšanai un profilaksei (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Lesinurads

Lesinurada absolūtā biopieejamība ir aptuveni 100 %. Pēc perorālas lietošanas lesinurads uzsūcas ātri. Duzallo lietošana kopā ar taukiem/kalorijām bagātu uzturu neietekmēja lesinurada AUC, bet C_{max} samazinājās par 46 % un T_{max} palielinājās no 2 līdz 4,5 stundām salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā. Klīniskos pētījumos lesinuradu lietoja kopā ar uzturu, jo šādā gadījumā uzlabojās urīnskābes līmeni serumā pazeminošā darbība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Lesinuradu lieto kā lesinurada atropizomēru maisījumu attiecībā 50:50. Atropizomēra 1 un atropizomēra 2 attiecība AUC(0-24) brīdī bija 44:56, jo atropizomērs 1 metabolizējas ātrāk nekā atropizomērs 2, tādējādi plazmā samazinās atropizomēra 1 daudzums salīdzinājumā ar atropizomēru 2.

Allopurinols

Allopurinols strauji absorbējas no kuņģa-zarnu trakta, un ziņotais plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni viena stunda.

Duzallo lietošana kopā ar taukiem/kalorijām bagātu uzturu neietekmēja allopurinola AUC, bet C_{max} samazinājās par 18 % un T_{max} palielinājās no 1,25 līdz 3 stundām salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā. Oksipurinola AUC un C_{max} neietekmē uzturs.

Izkliede

Lesinurads

Lesinurads plaši saistās ar plazmas proteīniem (pārsniedz 98 %), pārsvarā ar albumīnu. Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem saistīšanās ar plazmas proteīniem nav nozīmīgi mainīta. Lesinurada vidējais izklijes tilpums līdzsvara stāvoklī pēc intravenozas ievadīšanas ir aptuveni 20 l. Lesinurada AUC un C_{max} vidējā attiecība plazmā un asinīs ir aptuveni 1,8, kas liecina, ka tas īpaši nepārgāja uz eritrocītiem.

Allopurinols

Allopurinolsniecīgā daudzumā saistās ar plazmas proteīniem, un tāpēc tiek uzskatīts, ka izmaiņas spējā saistīties ar proteīniem īpaši neietekmē klīrensu. Šķīstamais allopurinola izklijes tilpums ir aptuveni 1,6 litri/kg, kas liecina par relatīvi ātru vielas uzsūkšanos audos. Cilvēkiem nav noteikta allopurinola koncentrācija audos, bet, visticamāk, visaugstākā allopurinola un oksipurinola koncentrācija ir aknās un zarnu gļotādā, kur novēro augstu ksantīna oksidāzes aktivitāti.

Biotransformācija

Lesinurads

Lesinurads tiek metabolizēts oksidatīvā ceļā — metabolizēšanos starpmetabolītā M3c (nav noteikts *in vivo*) galvenokārt nodrošina citohroms P450 (CYP) 2C9, turpmāku metabolizēšanos metabolītā M4 nodrošina mikrosomu epoksīdu hidrolāze (mEH); CYP1A1, CYP2C19 un CYP3A lesinurada metabolismā iesaistās minimāli. CYP2C9 aktīvi metabolizē atropizomēru 1, kamēr atropizomēru 2 minimāli metabolizē CYP2C9 un CYP3A4. Nav zināms, vai metabolīti piedalās lesinurada urīnskābes līmeni pazeminošajā darbībā.

Allopurinols

Allopurinola galvenais metabolīts ir oksipurinols. Pārējie allopurinola metabolīti ir allopurinola ribozīds un oksipurinola 7-ribozīds.

Eliminācija

Lesinurads

Renālais klīrenss ir 25,6 ml/min (variācijas koeficients CV= 56 %). Lesinurads izteikti saistās ar proteīniem, un nieru klīrenss ir liels (salīdzinot ar tipisku cilvēka glomerulārās filtrācijas ātrumu), kas liecina, ka aktīvai sekrēcijai ir svarīga nozīme lesinurada izvadīšanā caur nierēm. 7 dienu laikā pēc vienas radioaktīvi iezīmētas lesinurada devas ievadīšanas 63 % ievadītās radioaktīvās devas izdalījās urīnā un 32 % ievadītās radioaktīvās devas izdalījās izkārnījumos. Pārējo urīnā izvadīto radioaktivitāti (> 60 % devas) konstatēja pirmajās 24 stundās. Nemainīgs lesinurads urīnā bija aptuveni 30 % no devas. Lesinurada eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) pēc vienas devas lietošanas ir aptuveni 5 stundas. Lesinurads pēc vairāku devu ievadīšanas neuzkrājas.

Allopurinols

Aptuveni 20 % no perorāli lietotā allopurinola izdalās ar izkārnījumiem. Allopurinola eliminācija galvenokārt notiek metabolisma ceļā, ksantīna oksidāze un aldehīda oksidāze nodrošina metabolismu oksipurinolā; ar urīnu izdalās mazāk nekā 10 % nemainītas aktīvās vielas. Allopurinola plazmas eliminācijas pusperiods ir aptuveni no 0,5 līdz 1,5 stundām.

Oksipurinols nav tik spēcīgs ksantīna oksidāzes inhibitors kā allopurinols, bet oksipurinola plazmas eliminācijas pusperiods ir daudz ilgāks. Aptuvenais rādītājs cilvēkam ir diapazonā no 13 līdz 30 stundām. Tāpēc, lietojot vienu allopurinola devu dienā, efektīva ksantīna oksidāzes inhibīcija tiek nodrošināta 24 stundas. Pacienti ar normālu nieru funkciju notiek pakāpeniska oksipurinola uzkrāšanās, līdz tiek sasniegta oksipurinola līdzsvara koncentrācija plazmā. Šādiem pacientiem, lietojot 300 mg allopurinola dienā, oksipurinola koncentrācija plazmā parasti ir 5-10 mg/litrā.

Oksipurinols izdalās nemainītā veidā ar urīnu, bet tam ir ilgāks eliminācijas pusperiods, jo tas ir pakļauts tubulārai reabsorbcijai. Eliminācijas pusperioda ziņotās vērtības ir diapazonā no 13,6 līdz 29 stundām. Šīs vērtības var būtiski atšķirties atšķirīga pētījumu dizaina un/vai pacientu kreatinīna klīrensa dēļ.

Linearitāte/nelinearitāte

Pēc vairāku lesinurada devu lietošanas vienu reizi dienā netika konstatētas no laika atkarīgas farmakokinētisko īpašību izmaiņas, un saglabājās proporcionālitate devai.

Mijiedarbības vērtēšana *in vitro*

Lesinurads tiek galvenokārt metabolizēts ar CYP2C9 un mEH, un mazāk ar CYP1A1, CYP2C19 un CYP3A. Lesinurads ir CYP2C8 inhibitors, taču ne CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 un mEH, *in vitro* pētījumos. Turklāt, lesinurads ir CYP2B6 un CYP3A induktors *in vitro*, iesaistoties androstāna receptoram (CAR)/pregnāna X receptoram (PXR). *In vivo* lesinurads nedarbojas kā CYP2C9 vai 2C8 induktors vai inhibitors, taču tas ir vājš līdz vidēji stiprs CYP3A induktors. CYP2B6 nav pētīts *in vivo*.

Lesinurads ir OATP1B1, OCT1, OAT1, OAT3 substrāts. *In vitro* lesinurads ir OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 un OCT1 inhibitors klīniski atbilstošā plazmas koncentrācijā. Tomēr lesinurads neietekmēja OATP1B1, OAT1, OAT3 un OCT1 aktivitāti *in vivo*. Lesinurads nav P-glikoproteīna, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1 un MATE2-K un BSEP inhibitors *in vitro*.

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Lesinurads

Klīnisko datu populācijas farmakokinētikas analīze ar podagras slimniekiem, kas ārstēti līdz 12 mēnešiem liecina par lesinurada darbības pastiprināšanos par apmēram 12 %, 31 % un 65 % pacientiem ar attiecīgi viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību.

Pēc vienas lesinurada devas lietošanas personām ar nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar personām ar normālu nieru darbību, lesinurada C_{max} un AUC bija attiecīgi par 36 % un 30 % lielāka (200 mg) pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (eCrCL no 60 līdz 89 ml/min), par 20 % un 73 % lielāka (200 mg) un par 3 % un 50 % lielāka (400 mg) pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (eCrCL no 30 līdz 59 ml/min), un par 13 % un 113 % lielāka (400 mg) pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (eCrCL < 30 ml/min).

Allopurinols

Allopurinola un oksipurinola klīrenss ir būtiski samazināts pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, tādēļ ilgstošas terapijas gadījumā vielu koncentrācija plazmā palielinās. Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem un kreatinīna klīrensu diapazonā no 10 līdz 20 ml/min pēc ilgstošas 300 mg dienas devas allopurinola lietošanas oksipurinola koncentrācija plazmā bija aptuveni 30 mg/litrā. Tā ir aptuvenā koncentrācija, kuru varētu sasniegt, lietojot 600 mg dienas devu pacientiem ar normālu nieru funkciju. Tāpēc pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nepieciešama allopurinola devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pēc vienas 400 mg lesinurada devas lietošanas pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh* A klase) vai vidēji smagiem (*Child-Pugh* B klase) aknu darbības traucējumiem lesinurada C_{max} bija līdzīgs C_{max} personām ar normālu aknu darbību, bet lesinurada AUC bija par attiecīgi 7 % un 33 % lielāks nekā personām ar normālu aknu darbību. Nav klīniskas pieredzes par pacientiem ar smagiem (*Child-Pugh* C klase) aknu darbības traucējumiem.

Vājš CYP2C9 metabolisms

Aptuveni puse no lesinurada iekšķīgi uzņemtās devas tiek izmantota CYP2C9 metabolismā. CYP2C9 genotipa ietekme uz lesinurada farmakokinētiku pētīja 8 veselām pētāmām personām un 59 podagras slimniekiem pēc lesinurada lietošanas ikdienā no 200 mg līdz 600 mg devā bez ksantīna oksidāzes inhibitora vai kopā ar to. Salīdzinot ar spēcīgiem CYP2C9 metabolizētājiem (CYP2C9 *1/*1 [N= 41]), tad, ja tika lietota 400 mg deva, pastiprināta lesinurada iedarbība tika konstatēta vidēji izteiktiem CYP2C9 metabolizētājiem (CYP2C9 *1/*3 [N= 4], AUC palielinājums par aptuveni 22 %) un vājiem CYP2C9 metabolizētājiem (CYP2C9 *3/*3 [N= 1], AUC palielinājums par aptuveni 111 %), vienlaikus konstatējot arī pastiprinātu lesinurada izvadi caur nierēm. Taču atsevišķie raksturlielumi bija pētāmām personām ar plašu metabolismu novērotajās robežās.

Pacientiem, par kuriem zināms, ka viņiem ir vājš CYP2C9 metabolisms vai ir aizdomas par to, ņemot vērā anamnēzi vai citu CYP2C9 substrātu lietošanas pieredzi, Duzallo jālieto uzmanīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Citas īpašas pacientu grupas

Ņemot vērā populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātus, vecumam, dzimumam, rasei un etniskajai piederībai nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz lesinurada farmakokinētiku. Ņemot vērā farmakokinētikas modelējošās situācijas, pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem un samazinātu CYP2C9 aktivitāti (vienlaicīga CYP2C9 inhibitora vai vāja CYP2C9 metabolizētāja lietošana), ir paredzama AUC līmeņa paaugstināšanās par aptuveni 200 % salīdzinājumā ar normālu nieru funkciju un neizmainītu CYP2C9 aktivitāti.

Farmakokinētika gados vecākiem pacientiem

Allopurinola farmakokinētika, visticamāk, nemainīsies citu iemeslu dēļ kā nieru funkcijas pasliktināšanās dēļ (skatīt 5.2. apakšpunktu par nieru darbības traucējumiem).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Lesinurads

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, iespējamu kancerogenitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un fertilitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Allopurinols

Pētījumos ar dzīvniekiem ilgstoša lielu allopurinola devu lietošana izraisīja ksantīna precipitātu veidošanos, kas, savukārt, izraisīja izmaiņas urīnceļos.

Līdz šim veiktajos *in vitro* un *in vivo* pētījumos nav iegūti pierādījumi par mutagenitāti vai iespējamu kancerogenitāti.

Vienā pētījumā pelēm, kurā 10. vai 13. gestācijas dienā intraperitoneāli ievadīja devas no 50 līdz 100 mg/kg, radās augļa anomālijas, tomēr līdzīgā pētījumā žurkām, lietojot 120 mg/kg 12. dienā, anomālijas netika konstatētas.

Plašos pētījumos lietojot lielas perorālas allopurinola devas līdz 100 mg/kg/dienā pelēm, līdz 200 mg/kg/dienā žurkām un līdz 150 mg/kg/dienā trušiem no 8. līdz 16. gestācijas dienas, teratogēna iedarbība netika konstatēta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Hidroksipropilceluloze
Mikrokristāliskā celuloze
Laktozes monohidrāts
Krospovidons
Magnija stearāts

Tabletes apvalks

Hipromeloze
Titāna dioksīds (E171)
Triacetīns
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Caurspīdīgs (PVH/PVdH/alumīnija) blisteris.

Iepakojuma lielumi: 10, 30 vai 100 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS KĻAIDI
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

Zāles vairs nav reģistrētas

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir noteiktas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATBILDĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 10, 30 un 100 mg apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Duzallo 200 mg/200 mg apvalkotās tabletes
allopurinolum/lesinuradum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg allopurinola un 200 mg lesinurada

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkoto tablešu
30 apvalkoto tablešu
100 apvalkoto tablešu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1300/001 30 apvalkotās tabletes
EU/1/18/1300/002 100 apvalkotās tabletes
EU/1/18/1300/005 10 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠĀNU

16. INFORMĀCIJA BRĪVĀ RAKSTĀ

duzallo 200 mg/200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Duzallo 200 mg/200 mg apvalkotās tabletes
allopurinolum/lesinuradum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Grünenthal GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE 10, 30 un 100 mg apvalkotām tabletēm

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Duzallo 300 mg/200 mg apvalkotās tabletes
allopurinolum/lesinuradum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 300 mg allopurinola un 200 mg lesinurada

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

10 apvalkoto tablešu
30 apvalkoto tablešu
100 apvalkoto tablešu

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/18/1300/003 30 apvalkotās tabletes
EU/1/18/1300/004 100 apvalkotās tabletes
EU/1/18/1300/006 10 apvalkotās tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRĪVĀ RAKSTĀ

duzallo 300 mg/200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Duzallo 300 mg/200 mg apvalkotās tabletes
allopurinolum/lesinuradum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Grünenthal GmbH

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Zāles vairs nav reģistrētas

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Duzallo 200 mg/200 mg apvalkotās tabletes allopurinolum/lesinuradum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Duzallo un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Duzallo lietošanas
3. Kā lietot Duzallo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Duzallo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Duzallo un kādam nolūkam tās/to lieto

Duzallo satur aktīvās vielas allopurinolu un lesinuradu. Tās lieto podagras ārstēšanai pieaugušiem pacientiem gadījumā, ja pašreiz lietojat tikai allopurinolu un tas nenovērš podagras simptomus. Podagra ir artrīta veids, ko izraisa urīnskābes kristālu uzkrāšanās ap locītavām. Samazinot urīnskābes līmeni asinīs, Duzallo aptur kristālu uzkrāšanos un var novērst turpmākus locītavas/-u bojājumus.

2. Kas Jums jāzina pirms Duzallo lietošanas

Nelietojiet Duzallo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret allopurinolu, lesinuradu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir audzēja sabrukšanas sindroms — strauja vēža šūnu sabrukšana, kas var izteikti paaugstināt urīnskābes līmeni;
- ja Jums ir Leša-Nīhena (*Lesch-Nyhan*) sindroms — reta, pārmantota slimība, kas sākas bērnībā un kuras gadījumā asinīs ir pārāk daudz urīnskābes;
- ja Jums ļoti slikti darbojas nieres vai ir nieru slimība pēdējā stadijā (kad nieres vairs nedarbojas pietiekami labi, lai nodrošinātu organisma vajadzības);
- ja Jums ir veikta nieru transplantācija;
- ja Jums tiek veikta dialīze.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Duzallo lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja vai citas sirds problēmas;
- Jums pasliktinās podagras gaita.
Dažiem cilvēkiem, uzsākot Duzallo lietošanu, kā arī pirmajās ārstēšanas nedēļās vai mēnešos iespējami biežāki podagras paasinājumi (pēkšņas vai spēcīgas sāpes un locītavas pietūkums, ko sauc arī par podagras uzliesmojumu). Ja tā notiek, turpiniet Duzallo lietošanu un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Zāles joprojām darbojas un pazemina urīnskābes līmeni asinīs. Ar laiku, ja turpināsiet Duzallo lietošanu saskaņā ar ārsta norādījumiem, podagras paasinājumi Jums būs retāk. Ārsts var nozīmēt Jums citas zāles, lai palīdzētu novērst podagras paasinājumus vai ārstētu to simptomus, kā arī ārsts Jums pateiks, cik ilgi jālieto šīs citas zāles;
- Jums ir vairodziedzera darbības traucējumi.

Izsitumi un ādas simptomi

Allopurinolu lietojušiem pacientiem ir bijuši smagi izsitumi uz ādas (paaugstinātas jutības sindroms, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze). Izsitumi ietver arī čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un konjunktīvītu (sarkanas un pietūkušas acis). Šie simptomi ir izsitumi uz ādas parasti parādās pēc gripai līdzīgiem simptomiem, piemēram, drudža, galvas sāpēm, visa ķermeņa sāpēm. Izsitumi var noklāt plašus ķermeņa laukumus, ir iespējama pūšļu veidošanās un ādas lobīšanās. Šīs smagās ādas reakcijas biežāk ir iespējamas:

- cilvēkiem, kas ir Ķīnas Han populācijas, Taizemes vai Korejas populāciju pēcnācēji;
- cilvēkiem, kam ir nieru darbības traucējumi un kas šīs zāles lieto kopā ar urīndzenošiem līdzekļiem (zālēm, kas pastiprina urīna veidošanos).

Ja Jums parādās izsitumi vai kāds no šiem ādas simptomiem, nekavējoties pārtrauciet zāļu lietošanu un sazinieties ar ārstu.

Nieru darbības traucējumi

Duzallo var izraisīt nopietnus nieru darbības traucējumus (skatīt 4. punktu). Pirms ārstēšanas ar Duzallo uzsākšanas un tās laikā ārsts pārbaudīs, kā darbojas Jūsu nieres. Ārsts var pārtraukt Duzallo lietošanu, ja asins analīzēs būs redzamas nieru darbības izmaiņas vai ja Jums parādīsies nieru darbības traucējumu simptomi. Ārsts var likt Jums sākt ārstēšanu ar Duzallo, kad nieru darbība uzlabosies.

Bērni un pusaudži

Duzallo nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Duzallo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams tāpēc, ka Duzallo var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Tāpat dažas citas zāles var ietekmēt Duzallo iedarbību.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm:

- acetilsalicilskābi drudža un sāpju mazināšanai vairāk nekā 325 mg dienā;
- zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai, piemēram, AKE inhibitorus, urīndzenošus līdzekļus (diurētiskos līdzekļus jeb zāles, kas pastiprina urīna izdalīšanos) vai kalcija kanāla blokatorus, piemēram, amlodipīnu;
- zāles paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai, piemēram, simvastatīnu;
- flukonazolu sēnīšinfekciju ārstēšanai;
- amiodaronu sirdsdarbības ritma traucējumu ārstēšanai;
- valproiskābi, valpromīdu, fenitoīnu vai karbamazepīnu epileptisku lēkmju, garstāvokļa traucējumu un migrēnas profilaksei;
- bupropionu depresijas ārstēšanai vai kā palīg līdzekli smēķēšanas atmešanai;
- sildenafilu erekcijas problēmu ārstēšanai vīriešiem;
- pretapaugļošanās līdzekļus grūtniecības nepieļaušanai, arī iekšķīgi lietojamus pretapaugļošanās līdzekļus (tabletes), injekcijas, plāksterus un implantus;

- kumarīna grupas antikoagulantus asins trombu profilaksei un ārstēšanai;
- antibiotiskos līdzekļus, piemēram, ampicilīnu vai amoksicilīnu;
- zāles AIDS/HIV ārstēšanai, piem., didanozīnu, efavirenzū;
- hlorpropamīdu, ko lieto diabēta ārstēšanai;
- teofilīnu, ko lieto elpošanas traucējumu ārstēšanai;
- zāles, ko lieto imūnsistēmas atbildes reakcijas nomākšanai (imūnsupresantus), piem., ciklosporīnu, azatioprīnu;
- vidarabīnu, ko lieto herpes vīrusu infekciju vai vējbaku ārstēšanai;
- citostatiskos līdzekļus (piem., ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, bleomicīnu, prokarbazīnu, alkilējošus līdzekļus, merkaptopurīnu), ko lieto vēža vai reimatisko slimību ārstēšanai;
- alumīnija hidroksīdu, ko lieto grēmu un skābes atviļņa ārstēšanai (starp abu zāļu lietošanas reizēm Jums jāievēro vismaz 3 stundu starplaiks).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts/-ta), pirms Duzallo lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ieteicams atturēties no Duzallo lietošanas grūtniecības laikā. Vaicāriet ārstam pēc padoma.

Duzallo lietošana barošanas ar krūti laikā nav ieteicama, jo allopurinols izdalās mātes pienā.

Hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi (tostarp perorālās, injicējamas, transdermālās un implantējamās zāļu formas) var būt nepietiekami iedarbīgi, ja vienlaicīgi lieto Duzallo. Jāapsver alternatīvas pretapaugļošanās metodes. Vaicāriet ārstam pēc padoma.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Duzallo var izraisīt miegainību, reiboni vai nestabilitāti. Ja Jums rodas šīs blakusparādības, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

Duzallo satur laktozi

Duzallo tabletes satur laktozi (cukura veids). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Duzallo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Duzallo devas stipruma izvēle ir atkarīga no allopurinola devas, kas lietota atsevišķas/-u tabletes/-šu veidā, un to noteiks ārsts. Ārsts Jums pateiks, vai papildu allopurinola devas joprojām ir vajadzīgas.

Duzallo ir tablete, ko paredzēts lietot iekšķīgi. Ieteicamā deva ir 1 tablete vienu reizi dienā no rīta.

Nelietojiet vairāk kā 1 tableti dienā.

Norijiet tableti veselu, uzdzerot ūdeni, no rīta pēc brokastīm. Dienas laikā dzeriet daudz ūdens, lai mazinātu nierakmeņu veidošanās risku.

Ja esat lietojis Duzallo vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis/-usi vairāk šo zāļu nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu. Jums var būt slikta dūša vai vemšana, reibonis vai caureja.

Ja esat aizmirsis lietot Duzallo

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Nogaidiet un lietojiet nākamo Duzallo devu nākamajā rītā.

Ja pārtraucat lietot Duzallo

Nepārtrauciet Duzallo lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu (pat tad, ja jūtaties labāk). Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nieru darbības traucējumi

Ja konstatējat kādu no tālāk tekstā minētajām blakusparādībām, **nekavējoties pārtrauciet Duzallo lietošanu un apmeklējiet ārstu**, jo tās var būt nieru darbības traucējumu pazīmes – Jums var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana.

Iespējamās pazīmes ir:

Retāk – iespējamās ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem:

- sāpes sānos (zem ribām un virs iegurņa),
- slikta dūša (šķebināšana), vemšana,
- urinēšanas pārmaiņas vai apgrūtināta urinēšana,
- nogurums vai slikta pašsajūta, vai ēstgribas zudums.

Paaugstināta jutība

Nekavējoties pārtrauciet Duzallo lietošanu un apmeklējiet ārstu, ja Jums ir paaugstinātas jutības (alerģiska) reakcija.

Iespējamās pazīmes ir:

Retāk – iespējamās mazāk kā 1 no 100 cilvēkiem

- ādas atslāņošanās, strutainas pumpas, pietūrumi uz lūpām un mutē,
- ļoti retos gadījumos ir iespējama ādas sēkšana, sirdsklauves vai spiedoša sajūta krūškurvī un gērbonis.
- drudzis, izsitumi uz ādas, sāpes locītavās un asins un aknu darbības rādītāju novirzes no normas (tās var būt vairāku orgānu paaugstinātas jutības pazīmes)

Reti – iespējamās ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem:

- iespējami dzīvības bīstami izsitumi uz ādas (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze), kas sākotnēji izpaužas uz rumpja kā sarkanīgi, mērķim līdzīgi laukumi vai apaļi plankumi, bieži uz čulgu centrā. Jāpārbauda, vai nerodas šādas papildu pazīmes:
 - o čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un konjunktīvītu (sarkanas un pietūkušas acis);
 - o plaši izplatītas čulgas vai ādas lobīšana;
 - o gripas paveida simptomi.

Ļoti reti – iespējamās ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem

- lūpu, mēles, sejas, kakla pietūkums, norīšanas vai elpošanas traucējumi vai sarkani piepacelti, niezošī izsitumi uz ādas/nātrene (angioedēma).
- Duzallo lietošana var ietekmēt asinis sastāvu, kas var izraisīt ātrāku zilumu veidošanos nekā parasti, vai Jums var parādīties kakla sāpes vai citas infekcijas pazīmes. Šīs blakusparādības parasti rodas cilvēkiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem (agranulocitoze).

Citas blakusparādības

Bieži – iespējamās ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem:

- paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs,
- gripa,
- galvassāpes,

- paaugstināts kreatinīna līmenis asins analīzes (tā var būt nieru darbības traucējumu pazīme),
- grēmas (skābes atvilkis),
- izsitumi uz ādas.

Retāk – iespējamās ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem:

- nierakmeņi,
- nieres pārstāj pareizi darboties,
- ādas reakcijas, ieskaitot apsārtumu, niezi, piepaceltus izsitumus (nātreņi) vai izsitumus no saules ietekmes,
- dehidratācija (pārāk liels ūdens zudums organismā),
- slikta dūša (šķēbināšana) vai vemšana,
- caureja,
- aknu izmeklējumu rādītāju novirzes no normas.

Reti – iespējamās ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem:

- aknu slimība (hepatīts).

Ļoti reti – iespējamās ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem:

- sāpes krūškurvī, lēna sirdsdarbība, augsts asinsspiediens vai lēns pulss,
- asins vemšana (atkārtota hematēmēze), pārāk liels daudzums tauku izkārnījumos (steatoreja),
- mutes gļotādas iekaisums (stomatīts), izmainīts vēdera izejas biežums,
- matu izkrišana vai krāsas izmaiņas,
- glikozes vielmaiņas traucējumi (diabēts; ārsts var Jums pārbaudīt cukura līmeni asinīs, lai noteiktu, vai pastāv šādi traucējumi),
- augsts holesterīna līmenis asinīs (hiperlipidēmija),
- depresija,
- koma,
- vājums, nejutīgums, nestabilitāte uz kājām, iespēja pakustināt muskuļus (paralīze) vai samaņas zudums,
- nespēja kontrolēt muskuļu kustības (ataksija),
- ādas tirpšanas, kņudēšanas, durstīšanas vai dedzināšanas sajūta (parestēzija),
- galvassāpes, reibonis, miegainība vai redzes traucējumi,
- acs apduļķošanās (katarakta),
- garšas sajūtas izmaiņas,
- asinis urīnā (hematūrija),
- vīriešu neauglība vai erektilā disfunkcija,
- krūšu dziedzeru palielināšanās gan vīriešiem, gan sievietēm,
- šķidruma uzkrāšanās, kas izraisa pietūkumu (tūsku), it īpaši potīšu rajonā,
- muskuļu sāpes,
- sāpīgs ādas funkuls,
- nervu bojājumi, kas var izraisīt nejutīgumu, sāpes un vājumu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Duzallo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Duzallo satur

Aktīvās vielas ir allopurinols un lesinurads.

Katra Duzallo 200 mg/200 mg apvalkotā tablete satur 200 mg allopurinola un 200 mg lesinurada.

Citas sastāvdaļas ir:

- tabletes kodols — hidroksipropilceluloze, mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, krospovidons, magnija stearāts;
- apvalks — hipromeloze, titāna dioksīds (E171), triacetīns, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Duzallo ārējais izskats un iepakojums

Duzallo 200 mg/200 mg apvalkotās tabletes ir gaiši rozā, iegarenas formas tabletes, kurām vienā pusē iespiests "LES200" un "ALO200".

Duzallo 200 mg/200 mg tabletes ir pieejamas blisteriepakojumos pa 10, 50 un 100 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8
1932 Sint-Stevens-Woluwe
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 296 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
Тél/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 215
NL-3621 ZA Bieukelen
Tel: + 31 (0)90 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

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

Hrvatska
Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

România
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

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, NP14 3FE – UK
Tel: + 44 (0)870 351 8960
medicalinformationuk@grunenthal.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Duzallo 300 mg/200 mg apvalkotās tabletes allopurinolum/lesinuradum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Duzallo un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Duzallo lietošanas
3. Kā lietot Duzallo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Duzallo
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Duzallo un kādam nolūkam tās/to lieto

Duzallo satur aktīvās vielas allopurinolu un lesinuradu. Tās lieto podagras ārstēšanai pieaugušiem pacientiem gadījumā, ja pašreiz lietojat tikai allopurinolu un tas nenovērš podagras simptomus. Podagra ir artrīta veids, ko izraisa urīnskābes kristālu uzkrāšanās ap locītavām. Samazinot urīnskābes līmeni asinīs, Duzallo aptur kristālu uzkrāšanos un var novērst turpmākus locītavas/-u bojājumus.

2. Kas Jums jāzina pirms Duzallo lietošanas

Nelietojiet Duzallo šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret allopurinolu, lesinuradu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir audzēja sabrukšanas sindroms — strauja vēža šūnu sabrukšana, kas var izteikti paaugstināt urīnskābes līmeni;
- ja Jums ir Leša-Nīhena (*Lesch-Nyhan*) sindroms — reta, pārmantota slimība, kas sākas bērnībā un kuras gadījumā asinīs ir pārāk daudz urīnskābes;
- ja Jums ļoti slikti darbojas nieres vai ir nieru slimība pēdējā stadijā (kad nieres vairs nedarbojas pietiekami labi, lai nodrošinātu organisma vajadzības);
- ja Jums ir veikta nieru transplantācija;
- ja Jums tiek veikta dialīze.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Duzallo lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir vai ir bijusi sirds mazspēja vai citas sirds problēmas;
- Jums pasliktinās podagras gaita.
Dažiem cilvēkiem, uzsākot Duzallo lietošanu, kā arī pirmajās ārstēšanas nedēļās vai mēnešos iespējami biežāki podagras paasinājumi (pēkšņas vai spēcīgas sāpes un locītavas pietūkums, ko sauc arī par podagras uzliesmojumu). Ja tā notiek, turpiniet Duzallo lietošanu un konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Zāles joprojām darbojas un pazemina urīnskābes līmeni asinīs. Ar laiku, ja turpināsi Duzallo lietošanu saskaņā ar ārsta norādījumiem, podagras paasinājumi Jums būs retāk. Ārsts var nozīmēt Jums citas zāles, lai palīdzētu novērst podagras paasinājumus vai ārstētu to simptomus, kā arī ārsts Jums pateiks, cik ilgi jālieto šīs citas zāles;
- Jums ir vairodziedzera darbības traucējumi.

Izsitumi un ādas simptomi

Allopurinolu lietojušiem pacientiem ir bijuši smagi izsitumi uz ādas (paaugstinātas jutības sindroms, Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiskā epidermas nekrolīze). Izsitumi ietver arī čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un konjunktīvītu (sarkanas un pietūkušas acis). Šie simptomi ir izsitumi uz ādas parasti parādās pēc gripai līdzīgiem simptomiem, piemēram, drudža, galvas sāpēm, visa ķermeņa sāpēm. Izsitumi var noklāt plašus ķermeņa laukumus, ir iespējama pūšļu veidošanās un ādas lobīšanās. Šīs smagās ādas reakcijas biežāk ir iespējamas:

- cilvēkiem, kas ir Ķīnas Han populācijas, Taizemes vai Korejas populāciju pēcnācēji;
- cilvēkiem, kam ir nieru darbības traucējumi un kas šīs zāles lieto kopā ar urīndzenošiem līdzekļiem (zālēm, kas pastiprina urīna veidošanos).

Ja Jums parādās izsitumi vai kāds no šiem ādas simptomiem, nekavējoties pārtrauciet zāļu lietošanu un sazinieties ar ārstu.

Nieru darbības traucējumi

Duzallo var izraisīt nopietnus nieru darbības traucējumus (skatīt 4. punktu). Pirms ārstēšanas ar Duzallo uzsākšanas un tās laikā ārsts pārbaudīs, kā darbojas Jūsu nieres. Ārsts var pārtraukt Duzallo lietošanu, ja asins analīzēs būs redzamas nieru darbības izmaiņas vai ja Jums parādīsies nieru darbības traucējumu simptomi. Ārsts var likt Jums atstāt ārstēšanu ar Duzallo, kad nieru darbība uzlabosies.

Bērni un pusaudži

Duzallo nav ieteicams lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Duzallo

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas nepieciešams tāpēc, ka Duzallo var ietekmēt dažu citu zāļu iedarbību. Tāpat dažas citas zāles var ietekmēt Duzallo iedarbību.

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no turpmāk minētajām zālēm:

- acetilsalicilskābi drudža un sāpju mazināšanai vairāk nekā 325 mg dienā;
- zāles paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai, piemēram, AKE inhibitorus, urīndzenošus līdzekļus (diurētiskos līdzekļus jeb zāles, kas pastiprina urīna izdalīšanos) vai kalcija kanāla blokatorus, piemēram, amlodipīnu;
- zāles paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai, piemēram, simvastatīnu;
- flukonazolu sēnīšinfekciju ārstēšanai;
- amiodaronu sirdsdarbības ritma traucējumu ārstēšanai;
- valproiskābi, valpromīdu, fenitoīnu vai karbamazepīnu epileptisku lēkmju, garstāvokļa traucējumu un migrēnas profilaksei;
- bupropionu depresijas ārstēšanai vai kā palīg līdzekli smēķēšanas atmešanai;
- sildenafilu erekcijas problēmu ārstēšanai vīriešiem;
- pretapaugļošanās līdzekļus grūtniecības nepieļaušanai, arī iekšķīgi lietojamus pretapaugļošanās līdzekļus (tabletes), injekcijas, plāksterus un implantus;

- kumarīna grupas antikoagulantus asins trombu profilaksei un ārstēšanai;
- antibiotiskos līdzekļus, piemēram, ampicilīnu vai amoksicilīnu;
- zāles AIDS/HIV ārstēšanai, piem., didanozīnu, efavirenzū;
- hlorpropamīdu, ko lieto diabēta ārstēšanai;
- teofilīnu, ko lieto elpošanas traucējumu ārstēšanai;
- zāles, ko lieto imūnsistēmas atbildes reakcijas nomākšanai (imūnsupresantus), piem., ciklosporīnu, azatioprīnu;
- vidarabīnu, ko lieto herpes vīrusu infekciju vai vējbaku ārstēšanai;
- citostatiskos līdzekļus (piem., ciklofosfamīdu, doksorubicīnu, bleomicīnu, prokarbazīnu, alkilējošus līdzekļus, merkaptopurīnu), ko lieto vēža vai reimatisko slimību ārstēšanai;
- alumīnija hidroksīdu, ko lieto grēmu un skābes atviļņa ārstēšanai (starp abu zāļu lietošanas reizēm Jums jāievēro vismaz 3 stundu starplaiks).

Ja kaut kas no iepriekš minētā attiecas uz Jums (vai neesat par to pārliecināts/-ta), pirms Duzallo lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Ieteicams atturēties no Duzallo lietošanas grūtniecības laikā. Vaicāriet ārstam pēc padoma.

Duzallo lietošana barošanas ar krūti laikā nav ieteicama, jo allopurinols izdalās mātes pienā.

Hormonālie pretapaugļošanās līdzekļi (tostarp perorālās, injicējamas, transdermālās un implantējamās zāļu formas) var būt nepietiekami iedarbīgi, ja vienlaicīgi lieto Duzallo. Jāapsver alternatīvas pretapaugļošanās metodes. Vaicāriet ārstam pēc padoma.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Duzallo var izraisīt miegainību, reiboni vai nestabilitāti. Ja Jums rodas šīs blakusparādības, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpojiet mehānismus.

Duzallo satur laktozi

Duzallo tabletes satur laktozi (cukura veids). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Duzallo

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Duzallo devas stipruma izvēle ir atkarīga no allopurinola devas, kas lietota atsevišķas/-u tabletes/-šu veidā, un to noteiks ārsts. Ārsts Jums pateiks, vai papildu allopurinola devas joprojām ir vajadzīgas.

Duzallo ir tablete, ko paredzēts lietot iekšķīgi. Ieteicamā deva ir 1 tablete vienu reizi dienā no rīta.

Nelietojiet vairāk kā 1 tableti dienā.

Norijiet tableti veselu, uzdzertot ūdeni, no rīta pēc brokastīm. Dienas laikā dzeriet daudz ūdens, lai mazinātu nierakmeņu veidošanās risku.

Ja esat lietojis Duzallo vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis/-usi vairāk šo zāļu nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz tuvāko slimnīcu. Jums var būt slikta dūša vai vemšana, reibonis vai caureja.

Ja esat aizmirsis lietot Duzallo

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu. Nogaidiet un lietojiet nākamo Duzallo devu nākamajā rītā.

Ja pārtraucat lietot Duzallo

Nepārtrauciet Duzallo lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu (pat tad, ja jūtaties labāk). Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

Nieru darbības traucējumi

Ja konstatējat kādu no tālāk tekstā minētajām blakusparādībām, **nekavējoties pārtrauciet Duzallo lietošanu un apmeklējiet ārstu**, jo tās var būt nieru darbības traucējumu pazīmes – Jums var būt nepieciešama neatliekama ārstēšana.

Iespējamās pazīmes ir:

Retāk – iespējamās ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem:

- sāpes sānos (zem ribām un virs iegurņa),
- slikta dūša (šķebināšana), vemšana,
- urinēšanas pārmaiņas vai apgrūtināta urinēšana,
- nogurums vai slikta pašsajūta, vai ēstgribas zudums.

Paaugstināta jutība

Nekavējoties pārtrauciet Duzallo lietošanu un apmeklējiet ārstu, ja Jums ir paaugstinātas jutības (alerģiska) reakcija.

Iespējamās pazīmes ir:

Retāk – iespējamās mazāk kā 1 no 100 cilvēkiem

- ādas atslāņošanās, strutainas pumpas, pietūrumi uz lūpām un mutē,
- ļoti retos gadījumos ir iespējama ādas sēkšana, sirdsklauves vai spiedoša sajūta krūškurvī un gērbonis.
- drudzis, izsitumi uz ādas, sāpes locītavās un asins un aknu darbības rādītāju novirzes no normas (tās var būt vairāku orgānu paaugstinātas jutības pazīmes)

Reti – iespējamās ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem:

- iespējami dzīvības bīstami izsitumi uz ādas (Stīvensa-Džonsona sindroms, toksiska epidermas nekrolīze), kas sākotnēji izpaužas uz rumpja kā sarkanīgi, mērķim līdzīgi laukumi vai apaļi plankumi, bieži ar čulgu centrā. Jāpārbauda, vai nerodas šādas papildu pazīmes:
 - o čūlas mutē, rīklē, degunā, uz dzimumorgāniem un konjunktīvītu (sarkanas un pietūkušas acis);
 - o plaši izplatītas čulgas vai ādas lobīšana;
 - o gripas paveida simptomi.

Ļoti reti – iespējamās ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem

- lūpu, mēles, sejas, kakla pietūkums, norīšanas vai elpošanas traucējumi vai sarkani piepacelti, niezošī izsitumi uz ādas/nātrene (angioedēma).
- Duzallo lietošana var ietekmēt asinis sastāvu, kas var izraisīt ātrāku zilumu veidošanos nekā parasti, vai Jums var parādīties kakla sāpes vai citas infekcijas pazīmes. Šīs blakusparādības parasti rodas cilvēkiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem (agranulocitoze).

Citas blakusparādības

Bieži – iespējamās ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem:

- paaugstināts vairogdziedzeri stimulējošā hormona līmenis asinīs,
- gripa,
- galvassāpes,

- paaugstināts kreatinīna līmenis asins analīzes (tā var būt nieru darbības traucējumu pazīme),
- grēmas (skābes atvilkis),
- izsitumi uz ādas.

Retāk – iespējamās ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem:

- nierakmeņi,
- nieres pārstāj pareizi darboties,
- ādas reakcijas, ieskaitot apsārtumu, niezi, piepaceltus izsitumus (nātreņi) vai izsitumus no saules ietekmes,
- dehidratācija (pārāk liels ūdens zudums organismā),
- slikta dūša (šķēbināšana) vai vemšana,
- caureja,
- aknu izmeklējumu rādītāju novirzes no normas.

Reti – iespējamās ne vairāk kā 1 no 1000 cilvēkiem:

- aknu slimība (hepatīts).

Ļoti reti – iespējamās ne vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem:

- sāpes krūškurvī, lēna sirdsdarbība, augsts asinsspiediens vai lēns pulss,
- asins vemšana (atkārtota hematēze), pārāk liels daudzums tauku izkārnījumos (steatoreja),
- mutes gļotādas iekaisums (stomatīts), izmainīts vēdera izejas biežums,
- matu izkrišana vai krāsas izmaiņas,
- glikozes vielmaiņas traucējumi (diabēts; ārsts var Jums pārbaudīt cukura līmeni asinīs, lai noteiktu, vai pastāv šādi traucējumi),
- augsts holesterīna līmenis asinīs (hiperlipidēmija),
- depresija,
- koma,
- vājums, nejutīgums, nestabilitāte uz kājām, nespēja pakustināt muskuļus (paralīze) vai samaņas zudums,
- nespēja kontrolēt muskuļu kustības (ataksija),
- ādas tirpšanas, kņudēšanas, durstīšanas vai dedzināšanas sajūta (parestēzija),
- galvassāpes, reibonis, miegainība vai redzes traucējumi,
- acs apduļķošanās (katarakta),
- garšas sajūtas izmaiņas,
- asinis urīnā (hematūrija),
- vīriešu neauglība vai erektilā disfunkcija,
- krūšu dziedzeru palielināšanās gan vīriešiem, gan sievietēm,
- šķidruma uzkrāšanās, kas izraisa pietūkumu (tūsku), it īpaši potīšu rajonā,
- muskuļu sāpes,
- sāpīgs ādas funkuls,
- nervu bojājumi, kas var izraisīt nejutīgumu, sāpes un vājumu.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Duzallo

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes vai blistera pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Duzallo satur

Aktīvās vielas ir allopurinols un lesinurads.

Katra Duzallo 300 mg/200 mg apvalkotā tablete satur 300 mg allopurinola un 200 mg lesinurada.

Citas sastāvdaļas ir:

- tabletes kodols — hidroksipropilceluloze, mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts, krospovidons, magnija stearāts;
- apvalks — hipromeloze, titāna dioksīds (E171), triacetīns, dzeltenais dzelzs oksīds (E172), sarkanais dzelzs oksīds (E172).

Duzallo ārējais izskats un iepakojums

Duzallo 300 mg/200 mg apvalkotās tabletes ir oranžas un brūnganas, iegarenas formas tabletes, kurām vienā pusē iespiests “LES200” un “ALO300”.

Duzallo 300 mg/200 mg tabletes ir pieejamas blisteriepakojumos pa 10, 50 un 100 tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8
1932 Sint-Stevens-Woluwe
België/Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 296 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
Тél/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 215
NL-3621 ZA Bieukelen
Tel: + 31 (0)20 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

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

Hrvatska
Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

România
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

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, NP14 3FE – UK
Tel: + 44 (0)870 351 8960
medicalinformationuk@grunenthal.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Zāles vairs nav reģistrētas