

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Duzallo 200 mg/200 mg tabletki powlekane

Duzallo 300 mg/200 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Duzallo 200 mg/200 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg allopurynolu i 200 mg lezynuradu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 102,6 mg laktozy jednowodnej.

Duzallo 300 mg/200 mg tabletki powlekane

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg allopurynolu i 200 mg lezynuradu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 128,3 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Duzallo 200 mg/200 mg tabletki powlekane

Bładoróżowe, podłużne tabletki powlekane o wymiarach 7 x 17 mm.

Tabletki powlekane mają na jednej stronie wytłoczone oznaczenie „LES200” i „ALO200”.

Duzallo 300 mg/200 mg tabletki powlekane

Pomarańczowe i lekko brązowe, podłużne tabletki powlekane o wymiarach 8 x 19 mm.

Tabletki powlekane mają na jednej stronie wytłoczone oznaczenie „LES200” i „ALO300”.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Duzallo jest wskazany do stosowania w leczeniu hiperurykემii u dorosłych pacjentów z dną moczanową, którzy nie osiągnęli docelowego stężenia kwasu moczowego w surowicy w wyniku leczenia odpowiednią dawką allopurynolu w monoterapii.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

Dawkę allopurynolu należy dostosować do odpowiedniego poziomu przed zmianą leczenia na produkt Duzallo.

Wybór mocy produktu Duzallo zależy od dawki allopurynolu przyjmowanego w oddzielnych tabletkach.

Zalecana dawka to jedna tabletka produktu Duzallo (200 mg/200 mg lub 300 mg/200 mg) raz na dobę. Jest to również maksymalna dawka dobową produktu Duzallo (patrz punkt 4.4).

Pacjenci leczeni aktualnie allopurynolem w dawkach większych niż 300 mg mogą zmienić leczenie na produkt Duzallo 200 mg/200 mg lub Duzallo 300 mg/200 mg i powinni przyjmować uzupełniającą dawkę allopurynolu, by osiągnąć łączną dawkę allopurynolu taką samą, jak przed zmianą leczenia na Duzallo.

Pacjentów należy poinstruować, aby dbali o właściwe nawodnienie organizmu.

Pacjentów należy poinformować, że niestosowanie się do tych zaleceń może zwiększać ryzyko zdarzeń dotyczących nerek (patrz punkt 4.4).

Docelowe stężenie kwasu moczowego w surowicy wynosi poniżej 6 mg/dl (360  $\mu$ mol/l). U pacjentów z guzkami dnawymi lub utrzymującymi się objawami dny stężenie docelowe wynosi poniżej 5 mg/dl (300  $\mu$ mol/l). Laboratoryjne oznaczenie stężenia kwasu moczowego w surowicy można wykonać po upływie 4 tygodni, aby rozważyć modyfikację leczenia w celu osiągnięcia docelowego stężenia kwasu moczowego w surowicy. Należy rozważyć profilaktykę napadów dny (patrz punkt 4.4).

### Szczególne populacje pacjentów

#### *Osoby w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

Nie jest konieczne dostosowanie dawki w zależności od wieku pacjentów (patrz punkt 5.2); jednakże u pacjentów w podeszłym wieku bardziej prawdopodobne jest występowanie zmniejszonej czynności nerek (patrz zalecenia odnośnie dawkowania w przypadku zaburzenia czynności nerek). Doświadczenie dotyczące pacjentów w bardzo podeszłym wieku ( $\geq 75$  lat) jest ograniczone.

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Produkt Duzallo jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCl] poniżej 30 ml/min), ze schyłkową niewydolnością nerek, u pacjentów dializowanych oraz u biorców przeszczepionej nerki (patrz punkty 4.3 i 4.4). Biorąc pod uwagę mechanizm działania lezynuradu, może on nie być skuteczny u tych pacjentów (patrz punkt 5.1). Produkt Duzallo należy stosować z ostrożnością u pacjentów z CrCL od 30 do mniej niż 45 ml/min (doświadczenie w stosowaniu lezynuradu u pacjentów z szacowanym CrCl (eCrCl) poniżej 45 ml/min jest ograniczone).

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A oraz B w klasyfikacji Childa-Pugha) nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2). Nie badano stosowania produktu Duzallo u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby; z tego względu nie jest możliwe podanie zaleceń dotyczących dawki produktu Duzallo.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono dotychczas skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu Duzallo u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

## Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt Duzallo należy przyjmować rano z posiłkiem i wodą.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zespół rozpadu guza lub zespół Lescha-Nyhana.

Ciężkie zaburzenia czynności nerek (klirens kreatyniny [CrCL] mniejszy niż 30 ml/min), schyłkowa niewydolność nerek, pacjenci po przeszczepie nerki lub pacjenci poddawani dializie (patrz punkt 4.2).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Wcześniej istniejące choroby układu krążenia

Produkt Duzallo nie jest zalecany u pacjentów z niestabilną dusznicą bolesną, niewydolnością serca klasy III lub IV w skali New York Heart Association (NYHA), niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym lub niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego, udarem mózgu lub zakrzepicą żył głębokich w okresie ostatnich 12 miesięcy z powodu niewystarczających danych dotyczących leżynuradu. U pacjentów z chorobami układu krążenia w stanie stabilnym, na bieżąco należy dokonywać oceny stosunku korzyści do zagrożeń u każdego pacjenta indywidualnie, uwzględniając korzyści wynikające ze zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w porównaniu do potencjalnego zwiększenia ryzyka zaburzeń czynności serca (patrz punkt 4.8).

#### Zdarzenia dotyczące nerek

Leczenie leżynuradem w dawce 200 mg w skojarzeniu z allopurynolem było związane z większą częstością występowania zwiększonego stężenia kreatyniny w surowicy, co jest związane ze zwiększeniem nerkowego wydalania kwasu moczowego. Po rozpoczęciu leczenia produktem Duzallo mogą wystąpić działania niepożądane związane z czynnością nerek (patrz punkt 4.8).

Czynność nerek należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia produktem Duzallo, a następnie należy monitorować ją okresowo (np. 4 razy na rok), według wskazań klinicznych, takich jak początkowa czynność nerek, hipowolemia, choroba współistniejąca lub jednocześnie przyjmowane produkty lecznicze. Należy ściśle kontrolować pacjentów ze zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy do wartości większej niż 1,5-krotność wartości początkowej. Stosowanie produktu Duzallo należy przerwać, jeśli stężenie kreatyniny w surowicy przekroczy 2-krotność stężenia przed rozpoczęciem leczenia lub jeśli bezwzględna wartość stężenia kreatyniny w surowicy będzie większa niż 4,0 mg/dl. Leczenie należy przerwać i niezwłocznie oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy u pacjentów, którzy zgłaszają objawy mogące wskazywać na ostrą nefropatię moczanową, w tym ból w boku, nudności lub wymioty. Nie należy wznowiać stosowania produktu Duzallo bez uzyskania innego wyjaśnienia nieprawidłowego stężenia kreatyniny w surowicy.

#### Wpływ genotypu CYP2C9

U pacjentów ze stwierdzonym powolnym metabolizmem zależnym od CYP2C9 leczenie należy prowadzić z ostrożnością ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka działań niepożądanych leżynuradu związanych z czynnością nerek (patrz punkty 4.8 i 5.2).

## Zespół nadwrażliwości, zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka

Reakcje nadwrażliwości na allopurynol mogą się objawiać w różny sposób, w tym jako wykwit grudkowo-plamisty, zespół nadwrażliwości (określany także jako DRESS) oraz zespół Stevensa-Johnsona i (lub) toksyczno-rozplywna martwica naskórka (TEN). Nie należy wznawiać leczenia u pacjentów, u których wystąpił zespół nadwrażliwości lub zespół Stevensa-Johnsona i (lub) martwica toksyczno-rozplywna naskórka. W leczeniu skórnych reakcji nadwrażliwości korzystne mogą być kortykosteroidy.

W razie pierwszego wystąpienia wysypki skórnej wywołanej przez allopurynol lub innych objawów mogących wskazywać na reakcję alergiczną należy natychmiast przerwać podawanie produktu Duzallo i dodatkowych dawek allopurynolu, i zapewnić odpowiednią opiekę w zależności od potrzeb.

Reakcje nadwrażliwości na allopurynol mogą być nasilone u pacjentów z osłabioną czynnością nerek przyjmujących leki moczopędne (w szczególności tiazydy) jednocześnie z produktem Duzallo (patrz punkty 4.5 i 4.8).

### Allel HLA-B\*5801

Wykazano, że allel HLA-B\*5801 związany jest z ryzykiem wystąpienia zwanego z allopurynolem zespołu nadwrażliwości oraz zespołu Stevensa-Johnsona i (lub) martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka. Częstość występowania allelu HLA-B\*5801 różni się znacznie w zależności od populacji etnicznej: do 20% u Chińczyków Han, 8-15% w populacji tajskiej, około 12% w populacji koreańskiej oraz 1-2% u osób pochodzenia japońskiego lub europejskiego. Należy rozważyć badanie przesiewowe na obecność allelu HLA-B\*5801 przed rozpoczęciem leczenia allopurynolem u pacjentów pochodzących z populacji z dużą częstością występowania tego allelu. Przewlekła choroba nerek może dodatkowo zwiększyć ryzyko u tych pacjentów. Jeżeli nie ma możliwości genotypowania w kierunku HLA-B\*5801 u pacjentów pochodzenia chińskiego (Han), tajskiego lub koreańskiego, należy dokładnie ocenić możliwe korzyści i rozważyć, czy przeważają one nad ryzykiem przed rozpoczęciem leczenia. Nie określono sposobu wykorzystania genotypowania w innych populacjach pacjentów. U pacjentów z rozpoznaniem nosicielstwem HLA-B\*5801, w szczególności pochodzenia chińskiego (Han), tajskiego lub koreańskiego, nie należy rozpoczynać leczenia allopurynolem, chyba że nie ma innych zasadnych możliwości leczenia i uważa się, że korzyści przeważają nad ryzykiem. Konieczna jest wyjątkowo dokładna obserwacja, czy nie występują objawy zespołu nadwrażliwości i zespołu Stevensa-Johnsona i (lub) martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka, a pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego przerwania leczenia w momencie pierwszego wystąpienia objawów.

Zespół Stevensa-Johnsona i martwica toksyczno-rozplywna naskórka mogą wystąpić także u pacjentów bez allelu HLA-B\*5801, niezależnie od ich pochodzenia etnicznego.

### Ostre napady dny (zaostżenia dny)

Napady dny mogą wystąpić po rozpoczęciu leczenia produktem Duzallo. Jest to spowodowane zmniejszeniem stężenia kwasu moczowego w surowicy i wynikającym stąd uwalnianiem moczanu ze złogów tkankowych. Należy rozważyć profilaktykę napadów dny (patrz punkt 4.2).

Nie jest konieczne przerywanie leczenia produktem Duzallo z powodu napadu dny. Napad dny należy leczyć równocześnie, odpowiednio dla danego pacjenta. Ciągłe leczenie produktem Duzallo zmniejsza częstość występowania napadów dny.

### Uwięźnięcie moczanowych kamieni nerkowych

Odpowiednie leczenie allopurynolem prowadzi do rozpuszczania dużych moczanowych kamieni znajdujących się w miedniczkach nerkowych, co wiąże się z nieznacznym ryzykiem uwięźnięcia uwolnionego kamienia w moczowodzie.

### Zaburzenia czynności tarczycy

W długoterminowym, rozszerzonym badaniu prowadzonym metodą otwartej próby zaobserwowano zwiększone stężenie TSH ( $> 5,5 \mu\text{IU/ml}$ ) u pacjentów leczonych allopurynolem (5,8%) przez długi czas. Należy zachować ostrożność podczas stosowania allopurynolu u pacjentów ze zmianami czynności tarczycy.

### Klinicznie istotne interakcje z innymi produktami leczniczymi

#### *Substraty dla CYP3A*

Lezynurad jest łagodnym do umiarkowanego induktorem CYP3A (patrz punkt 4.5). Indukującego działania lezynuradu na ten enzym należy spodziewać się po 2 do 3 tygodniach nieprzerwanego jednoczesnego podawania produktu Duzallo. Zalecane jest dodatkowe monitorowanie stężenia lipidów oraz ciśnienia tętniczego u pacjentów stosujących będące czułymi substratami dla CYP3A produkty lecznicze zmniejszające stężenia lipidów (takie jak lowastatyna lub symwastatyna) lub przeciwnadciśnieniowe produkty lecznicze (takie jak amlodypina, felodypina lub nizoldypina), ponieważ ich skuteczność może być zmniejszona (patrz punkt 4.5).

#### *Hormonalne środki antykoncepcyjne*

Hormonalne środki antykoncepcyjne, w tym doustne, do wstrzykiwań, przezskórne oraz wszczepiane mogą nie zapewniać oczekiwanej skuteczności w zapobieganiu ciąży podczas stosowania jednocześnie z produktem Duzallo. Kobiety w wieku rozrodczym, w okresie przyjmowania produktu Duzallo powinny stosować dodatkowe metody antykoncepcji, a nie polegać wyłącznie na antykoncepcji hormonalnej (patrz punkty 4.5 i 4.6).

### Nietolerancja laktozy

Produkt Duzallo zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z następującymi lekami:

*Salicylany i nieselektywne substancje czynne zwiększające wydalanie kwasu moczowego z moczem, takie jak probenecyd*

Salicylany stosowane w dawkach większych niż 325 mg na dobę mogą zmniejszać działanie lezynuradu obniżając stężenie kwasu moczowego w surowicy i nie należy ich stosować jednocześnie z produktem Duzallo. Nie ma żadnych ograniczeń dotyczących stosowania salicylanów w dawkach 325 mg na dobę lub mniejszych (tj. w celu profilaktyki chorób układu sercowo-naczyniowego). Obserwowano wzajemnie zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy u pacjentów, którzy otrzymywali kwas acetylosalicylowy w małej dawce w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych w skojarzeniu z allopurynolem lub febuksostatem.

Oksypurynol, główny metabolit allopurynolu, także wykazujący aktywność terapeutyczną, jest wydalany z moczem w podobny sposób jak moczany.

Dlatego produkty lecznicze o znanym nieselektywnym działaniu zwiększającym wydalanie kwasu moczowego z moczem, takie jak probenecyd, lub salicylany w dużych dawkach mogą przyspieszyć wydalanie oksypurynolu. Może to zmniejszyć działanie terapeutyczne produktu Duzallo, który zawiera substancją czynną allopurynol, ale znaczenie takiej interakcji należy oceniać w każdym przypadku.

### *Ampicylina, amoksycylina*

Zaobserwowano zwiększenie częstości występowania wysypki skórnej u pacjentów otrzymujących ampicylinę lub amoksycylinę równocześnie z allopurynolem, w porównaniu do pacjentów nieotrzymujących obu tych produktów leczniczych. Nie określono przyczyny tego zaobserwowanego związku. Jednak zaleca się, aby u pacjentów przyjmujących produkt Duzallo, który zawiera substancję czynną allopurynol, stosować w miarę możliwości produkty alternatywne wobec ampicyliny czy amoksycyliny.

### *Didanozyna*

U zdrowych ochotników oraz pacjentów z zakażeniem HIV otrzymujących didanozynę, wartości maksymalnego stężenia didanozyny w osoczu ( $C_{max}$ ) i pola powierzchni pod krzywą (AUC) były w przybliżeniu dwukrotnie większe podczas jednoczesnego leczenia allopurynolem (300 mg na dobę) bez wpływu na końcowy okres półtrwania. Zasadniczo nie zaleca się jednoczesnego podawania tych 2 substancji czynnych. Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, konieczne może być zmniejszenie dawki didanozyny, a pacjentów należy dokładnie monitorować.

### *Inhibitory hydrolazy epoksydowej (np. kwas walproinowy, walpromid)*

Inhibitory mikrosomalnej hydrolazy epoksydowej (mEH) (np. kwas walproinowy, walpromid) mogą zaburzać metabolizm lezynuradu. Produktu Duzallo nie należy stosować jednocześnie z inhibitorami mEH.

### Jednoczesne stosowanie leków, które należy uwzględnić:

#### *Leki moczopędne*

Zgłoszono zwiększone ryzyko nadwrażliwości podczas podawania allopurynolu z lekami moczopędnymi, zwłaszcza z tiazydami, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.1).

#### *Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE)*

Jednoczesne stosowanie allopurynolu i inhibitorów ACE może prowadzić do zwiększonego ryzyka nadwrażliwości, zwłaszcza w razie występowania wcześniej zaburzeń czynności nerek.

#### *6-merkaptopuryna i azatiopryna*

Stężenie 6-merkaptopuryny i azatiopryny w surowicy może osiągnąć poziom toksyczny, jeżeli nie zostanie zmniejszona dawka. U pacjentów przyjmujących produkt Duzallo, który zawiera substancję czynną allopurynol, oraz 6-merkaptopurynę lub azatioprynę konieczne jest zmniejszenie dawki do 25% zalecanej dawki 6-merkaptopuryny lub azatiopryny. Pacjentów należy ściśle obserwować pod kątem działania terapeutycznego i wystąpienia działań toksycznych.

#### *Leki cytostatyczne*

W razie podawania allopurynolu i cytostatyków (np. cyklofosfamid, doksorubicyna, bleomycyna, prokarbazyna, podki alkilujące), zaburzenia obrazu krwi występują częściej niż podczas podawania tych substancji czynnych oddzielnie.

W związku z tym należy regularnie oznaczać pełną morfologię krwi.

#### *Widarabina (arabinozyd adeniny)*

Badania sugerują, że okres półtrwania arabinozydu adeniny w osoczu jest wydłużony w obecności allopurynolu, w związku z tym w razie jednoczesnego podawania tych dwóch substancji czynnych konieczna jest szczególna uwaga ze względu na możliwość wystąpienia nasilonych działań toksycznych.

#### *Substraty dla CYP3A*

Łagodna do umiarkowanej indukcja CYP3A przez lezynurad może powodować zmniejszenie stężeń w osoczu równocześnie stosowanych produktów leczniczych, które są wrażliwymi substratami CYP3A. W badaniach interakcji przeprowadzonych u zdrowych ochotników z zastosowaniem lezynuradu oraz substratów CYP3A, lezynurad zmniejszył stężenia syldenafilu oraz amlodypiny w osoczu. Możliwe jest występowanie interakcji z lezynuradem inhibitorów reduktazy HMG-CoA, które są wrażliwymi

substratami CYP3A. W kluczowych badaniach klinicznych, u większego odsetka pacjentów przyjmujących produkty lecznicze zmniejszające stężenie lipidów lub przeciwnadciśnieniowe, będące substratami CYP3A, konieczna była zmiana jednocześnie stosowanego produktu leczniczego w trakcie leczenia lezynuradem w dawce 200 mg w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej, w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej (odpowiednio, 35% wobec 28%). Należy uwzględnić możliwość zmniejszonej skuteczności równocześnie stosowanych produktów leczniczych, które są substratami dla CYP3A, a ich skuteczność (np. wartości ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu) należy monitorować (patrz punkt 4.4).

#### *Cyklosporyna*

Allopurynol może zwiększyć stężenie cyklosporyny w osoczu w razie jednoczesnego podawania. Należy wziąć pod uwagę możliwość zwiększonej częstości występowania działań niepożądanych cyklosporyny. Łagodna do umiarkowanej indukcja CYP3A przez jednocześnie stosowany lezynurad może zmniejszyć lub nawet odwrócić to działanie. Jednakże nie ma dostępnych danych. U biorców przeszczepu konieczne jest częste oznaczanie stężenia cyklosporyny oraz, w razie potrzeby, dostosowanie jej dawkowania, zwłaszcza w okresie rozpoczynania leczenia produktem Duzallo lub jego odstawiania.

#### *Hormonalne środki antykoncepcyjne*

Lezynurad jest łagodnym do umiarkowanego induktorem CYP3A i dlatego może powodować zmniejszenie stężenia w osoczu niektórych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, w ten sposób prowadząc do zmniejszenia ich skuteczności (patrz punkty 4.4 i 4.6).

#### *Substraty CYP2B6*

Na podstawie danych z badań *in vitro* wiadomo, że lezynurad może być łagodnym induktorem CYP2B6, lecz ta interakcja nie była badana w warunkach klinicznych. Z tego względu zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem zmniejszonej skuteczności substratów CYP2B6 (np. bupropion, efawirenz) w razie ich jednoczesnego stosowania z lezynuradem. Na podstawie badań interakcji przeprowadzonych u osób zdrowych lub u pacjentów z dną moczanową stwierdzono, że lezynurad nie wykazuje klinicznie istotnych interakcji z NLPZ (naproksenem oraz indometacyną) ani kolchicyną.

#### *Teofilina*

Zgłaszano przypadki hamowania metabolizmu teofiliny przez allopurynol. Mechanizm tej interakcji może być wyjaśniony przez udział oksydazy ksantynowej w metabolizmie teofiliny u ludzi. U pacjentów leczonych produktem Duzallo należy monitorować stężenie teofiliny.

#### *Chlorpropamid*

Jednoczesne podawanie produktu Duzallo, który zawiera substancję czynną allopurynol, z chlorpropamidem u pacjentów z osłabioną czynnością nerek może zwiększać ryzyko wydłużenia działania hipotensyjnego.

#### *Inhibitory oraz induktory CYP2C9*

Ekspozycja na lezynurad jest zwiększona, gdy jest on podawany jednocześnie z inhibitorami CYP2C9. Fluonazol, umiarkowany inhibitor CYP2C9, zwiększał wartości AUC (o 56%) oraz  $C_{max}$  (o 38%) lezynuradu, a także ilość lezynuradu wydalanego w postaci niezmienionej z moczem. Oczekuje się, że również inne umiarkowane inhibitory CYP2C9, takie jak amiodaron, będą miały podobny wpływ na farmakokinetykę lezynuradu. Z tego względu zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania produktu Duzallo u pacjentów przyjmujących umiarkowane inhibitory CYP2C9. Spodziewane jest zmniejszenie ekspozycji na lezynurad, gdy jest on podawany jednocześnie z induktorami CYP2C9 (np. z karbamazepiną, która jest umiarkowanym induktorem CYP2C9). W razie jednoczesnego podawania produktu Duzallo z induktorem CYP2C9 należy monitorować pacjenta, czy nie występuje zmniejszona skuteczność.



#### *Kumarynowe leki przeciwzakrzepowe*

W warunkach eksperymentalnych zaobserwowano interakcję pomiędzy allopurynolem a pochodnymi kumaryny. Znaczenie klinicznej tej obserwacji jest nieznane. Należy wziąć pod uwagę taką możliwą interakcję w razie podawania produktu Duzallo pacjentowi przyjmującemu doustne leki przeciwzakrzepowe. Wszyscy pacjenci otrzymujący kumarynowe leki przeciwzakrzepowe muszą być dokładnie monitorowani.

#### *Wodorotlenek glinu*

W razie jednoczesnego przyjmowania wodorotlenku glinu, działanie produktów leczniczych zawierających allopuryinol może być osłabione. Należy zachować odstęp do najmniej 3 godzin pomiędzy podaniem tych jednoczesne stosowanych produktów leczniczych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania lezynuradu, natomiast dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania allopurynolu u kobiet w okresie ciąży.

Badania lezynuradu na zwierzętach nie wskazują bezpośrednich ani pośrednich szkodliwych działań. Badania z zastosowaniem allopurynolu dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Duzallo w okresie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny ograniczać się do samej metody koncepcji hormonalnej (w tym w postaci doustnej, do wstrzykiwań, przezskórnej i wszczepianej) podczas przyjmowania produktu Duzallo (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### Karmienie piersią

Allopuryinol i jego metabolit oksypuryinol przenikają do mleka ludzkiego. Nie zaleca się stosowania produktu Duzallo w okresie karmienia piersią.

#### Płodność

Nie badano wpływu lezynuradu i allopurynolu na płodność u ludzi.

U samic i samców szczurów nie wykazano żadnego wpływu lezynuradu na łączenie się zwierząt w pary i płodność.

Przeprowadzono badania wpływu allopurynolu na reprodukcję u szczurów i królików przy dawkach do 20 razy większych od zwykłej dawki stosowanej u ludzi i nie stwierdzono zaburzeń płodności.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lezynurad nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Jednakże z uwagi na zaobserwowanie takich działań niepożądanych, jak senność, zawroty głowy i ataksja u pacjentów przyjmujących allopuryinol (patrz punkt 4.8), pacjenci powinni zachować ostrożność przed prowadzeniem pojazdu, obsługiwaniem maszyny czy wykonywaniem innych niebezpiecznych czynności dopóki nie upewnią się, że produkt Duzallo nie wywiera niekorzystnego wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania lezynuradu w dawce 200 mg było oceniane w badaniach klinicznych fazy III obejmujących leczenie skojarzone (w tym w badaniach rozszerzonych). Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia lezynuradem w dawce 200 mg były: grypa, choroba refluksowa przełyku, ból głowy oraz zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi. Ciężkie działania niepożądane: niewydolność nerek, zaburzenia czynności nerek oraz kamica nerkowa występowały niezbyt często (w mniej niż 1 przypadku na 100 pacjentów) (patrz tabela 1). W badaniach klinicznych większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane i ustępowały w trakcie kontynuowania leczenia lezynuradem. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym, które prowadziło do przerwania leczenia lezynuradem, było zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (częstość występowania 0,8%).

W przypadku allopurynolu częstość występowania działań niepożądanych może być zmienna, w zależności od podanej dawki oraz w razie podawania w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi.

### Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane są pogrupowane według częstości występowania i klasyfikacji układów i narządów. Kategorie częstości występowania działań niepożądanych określone zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) oraz bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

W Tabeli 1 przedstawiono działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych u pacjentów przyjmujących lezynurad w dawce 200 mg raz na dobę w skojarzeniu z allopurynolem oraz działanie niepożądane potwierdzone dla samego allopurynolu.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**Tabela 1** Działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa			Czyrak
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				Angioimmunoblastyczny chłoniak z limfocytów T
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Agranulocytoza*, neutropenja*, trombocytopenia*
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość**		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Odwodnienie		Cukrzyca, hiperlipidemia
Zaburzenia psychiczne				Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy			Śpiączka, porażenie, ataksja, neuropatia, parestezje, senność, dysgeuzja
Zaburzenia oka				Zaćma, zaburzenie widzenia (upośledzenie widzenia i niewyraźne widzenie), makulopatia
Zaburzenia ucha i błędnika				Zawroty głowy
Zaburzenia serca				Dusznicza bolesna, rzadkoskurcz
Zaburzenia naczyniowe				Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia żołądka i jelit	Refluks żołądkowo-przełykowy	Nudności, wymioty i biegunka		Nawracające wymioty krwawe, biegunka tłuszczowa, zapalenie jamy ustnej, zmiana częstości wypróżnień

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	Zapalenie wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka			Zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwina naskórka, obrzęk naczyń i naczyń, osłabienie, łysienie, zmiana koloru włosów
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej				Ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Niewydolność nerek***, zaburzenia czynności nerek, kamica nerkowa	Kamica moczowa	Hematuria, azotemia
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Bezpłodność mężczyzn, zaburzenia erekcji, ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Obrzęk, ogólne złe samopoczucie, astenia
Badania diagnostyczne	Zwiększone stężenie hormonu tyreotropowego we krwi****, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi			

\* Otrzymywano bardzo rzadkie doniesienia o trombocytopenii, agranulocytozie i niedokrwistości aplastycznej, w szczególności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i (lub) wątroby

\*\* Fotodermatoza, reakcja nadwrażliwości na światło, alergiczne zapalenie skóry, świąd i pokrzywka.

\*\*\* Obejmuje następujące terminy: niewydolność nerek, przewlekła niewydolność nerek oraz ostra niewydolność nerek.

\*\*\*\* Występowanie zwiększonego stężenia hormonu tyreotropowego w odnośnych badaniach nie było związane z żadnym wpływem na stężenie wolnej T4; nie zaobserwowano też żadnego przypadku stężenia TSH sugerującego podkliniczną niedoczynność tarczycy.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Zdarzenia dotyczące nerek*

Produkt Duzallo zawierający substancję czynną lezynurad powoduje zwiększenie nerkowego wydalania kwasu moczowego, co może prowadzić do przemijającego zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy, związanych z nerkami działań niepożądanych oraz kamicy nerkowej (patrz punkt 5.1).

#### *Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe*

W badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo obejmujących leczenie skojarzone (CLEAR1 i CLEAR2) nie zaobserwowano zwiększonej częstości występowania zweryfikowanych ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) (patrz punkt 5.1).

#### *Nadwrażliwość*

W trakcie badań klinicznych z lezynuradem zgłaszano rzadkie przypadki nadwrażliwości (fotodermatoza, reakcja nadwrażliwości na światło, alergiczne zapalenie skóry, świąd i pokrzywka). Żaden z obserwowanych przypadków nie był ciężki ani nie wymagał hospitalizacji pacjenta.

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Reakcje nadwrażliwości mogą objawiać się w postaci gorączki, reakcji skórnych, dreszczy i bólu stawów.

Opóźniona, wielonarządowa reakcja nadwrażliwości (określana jako zespół nadwrażliwości lub DRESS) z takimi objawami, jak gorączka, wysypka, zapalenie naczyń, powiększenie węzłów chłonnych, chłoniak rzekomy, ból stawów, leukopenia, eozynofilia, powiększenie wątroby i śledziona, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby i zespół zanikających dróg żółciowych (zniszczenie i zanik wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych) występujące w różnych kombinacjach. Mogą też być zajęte inne narządy (np. wątroba, płuca, nerki, szustka, mięsień sercowy czy jelito grube). Reakcje takie mogą wystąpić w dowolnym momencie w okresie leczenia; w razie ich wystąpienia należy natychmiast zakończyć leczenie produktem Duzallo.

Nie należy wznowiać leczenia u pacjentów, u których wystąpił zespół nadwrażliwości.

Uogólnione reakcje nadwrażliwości, w szczególności zakończone zgonem, występują zwykle u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i (lub) wątroby.

#### *Reakcje skórne*

Reakcje skórne są najczęstszymi działaniami i mogą wystąpić w dowolnym momencie podczas leczenia. Mogą to być zmiany świądowe, grudkowo-plamiste, niekiedy łuszczące się, niekiedy plamicowe, a w rzadkich przypadkach eksfoliacyjne, takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczno-rozplywna martwica naskórka. Największe ryzyko wystąpienia zespołu Stevensa-Johnsona i (lub) martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka lub innych ciężkich reakcji nadwrażliwości występuje w pierwszych tygodniach leczenia. Nie należy wznowiać leczenia u pacjentów, u których wystąpił zespół Stevensa-Johnsona i (lub) martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

## 4.9 Przedawkowanie

### Lezynurad

Nie ma żadnego swoistego leczenia do stosowania w razie przedawkowania, a objawy przedawkowania nie zostały określone.

### Allopurynol

Na podstawie danych literaturowych oraz obserwacji przypadku doustnego przyjęcia jednorazowej dawki 20 g allopurynolu u jednego pacjenta wystąpiły takie objawy, jak nudności, wymioty, biegunka i zawroty głowy. U innego pacjenta spożycie 22,5 g allopurynolu nie wywołało żadnych działań niepożądanych. Nie ma znanej swoistej odtrutki.

W razie podejrzenia przedawkowania pacjenci powinni otrzymać odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące, z uwzględnieniem odpowiedniego nawodnienia. W szczególności w przypadku jednoczesnego podawania z azatiopryną lub 6-merkaptopuryną wskazane są działania hamujące wchłanianie lub przyspieszające eliminację, takie jako hemodializa (hemodializę można rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub wątroby).

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwko dnii moczangowej, leki hamujące wytwarzanie kwasu moczowego  
Kod ATC: M04AA51

### Mechanizm działania

Produkt Duzallo zawiera lezynurad i allopurynol, dwie substancje czynne zmniejszające stężenie kwasu moczowego o uzupełniających mechanizmach działania.

Lezynurad jest wybiórczym inhibitorem reabsorpcji kwasu moczowego, który hamuje czynność transportera kwasu moczowego URAT1. Transporter URAT1 odpowiada za reabsorpcję ze światła kanalika nerkowego większości kwasu moczowego przesączonego w kłębuszkach. Poprzez hamowanie URAT1, lezynurad zwiększa wydalanie kwasu moczowego i w ten sposób prowadzi do zmniejszenia kwasu moczowego w surowicy (ang. serum uric acid, sUA). Lezynurad hamuje również OAT4, czyli transporter kwasu moczowego, który odpowiada za hiperurykemię indukowaną diuretykami.

Lezynurad, gdy jest stosowany w skojarzeniu z inhibitorem oksydazy ksantynowej, zwiększa wydalanie kwasu moczowego oraz zmniejsza wytwarzanie kwasu moczowego, co prowadzi do większego stopnia zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy (sUA).

Allopurynol jest inhibitorem oksydazy ksantynowej. Allopurynol i jego główny metabolit oksypurynol zmniejszają stężenie kwasu moczowego w osoczu i w moczu przez hamowanie działania oksydazy ksantynowej, enzymu katalizującego oksydację hipoksantyny do ksantyny i ksantyny do kwasu moczowego. Poza hamowaniem katabolizmu puryn u części, ale nie u wszystkich pacjentów z hiperurykemią, ograniczona jest też synteza puryn *de novo* poprzez hamowanie na zasadzie sprzężenia zwrotnego przez fosforybozylotransferazy hipoksantynowo-guaninowej. Inne metabolity allopurynolu to rybozyd allopurynolu oraz 7-rybozyd oksypurynolu.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność lezynuradu w dawce 200 mg raz na dobę była badana w 2 wieloośrodkowych badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo obejmujących 812 dorosłych pacjentów (11% spośród tych pacjentów stanowiły osoby w podeszłym wieku, wiek  $\geq 65$  lat) z hiperurykemią i dną moczanową, w skojarzeniu z allopurynolem (badania CLEAR1 i CLEAR2). Wszystkie te badania trwały po 12 miesięcy, a u pacjentów stosowano profilaktykę zaostrzeń dny stosując kolchicynę lub NLPZ przez pierwszych 5 miesięcy leczenia lezynuradem.

### Produkt Duzallo u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią

Do badań CLEAR1 oraz CLEAR2 włączano pacjentów z dną moczanową, którzy przyjmowali stabilną dawkę allopuryynolu wynoszącą co najmniej 300 mg (lub 200 mg w przypadku umiarkowanych zaburzeń czynności nerek), ze stężeniem kwasu moczowego w surowicy powyżej 6,5 mg/dl oraz z co najmniej 2 zaostrzeniami dny w okresie ostatnich 12 miesięcy. W obu badaniach łącznie u 61% pacjentów występowały łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek, a u 19% występowały guzki dnawe w warunkach początkowych. Pacjenci kontynuowali przyjmowanie allopuryynolu w dotychczasowej dawce i zostali randomizowani w stosunku 1:1:1 do otrzymywania 200 mg lezynuradu, 400 mg lezynuradu lub placebo raz na dobę.

Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności zarówno w badaniu CLEAR1, jak i w badaniu CLEAR2 był odsetek pacjentów osiągających docelowe stężenie kwasu moczowego w surowicy wynoszące poniżej 6 mg/dl do miesiąca 6. W obu badaniach znacznie więcej pacjentów leczonych lezynuradem w dawce 200 mg w skojarzeniu z allopurynolem w dawce  $\geq 300$  mg/dobę ( $\geq 200$  mg/dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek) osiągnęło wartość docelową stężenia kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl do miesiąca 6 oraz do miesiąca 12, w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo w skojarzeniu z allopurynolem (patrz tabela 3).

Stabilność trwałej odpowiedzi wykazano na podstawie większego odsetka pacjentów leczonych lezynuradem w dawce 200 mg w skojarzeniu z allopurynolem osiągających docelowe stężenie kwasu moczowego w surowicy podczas każdej wizyty w 3 kolejnych miesiącach (miesiące 4., 5. oraz 6.) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo w skojarzeniu z allopurynolem (patrz tabela 3).

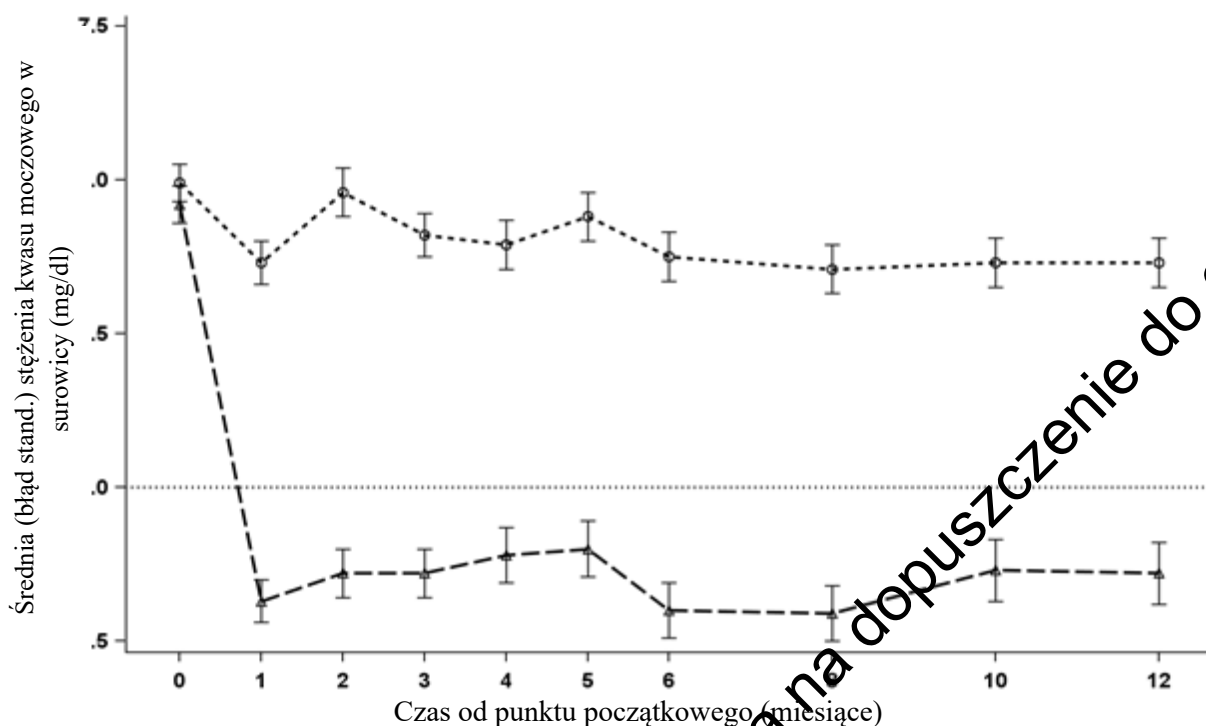
**Tabela 3** Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowe stężenie kwasu moczowego w surowicy ( $< 6$  mg/dl) podczas leczenia lezynuradem w skojarzeniu z allopurynolem - dane zbiorcze z badań CLEAR1 i CLEAR2

Punkt czasowy	Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowe stężenie kwasu moczowego w surowicy ( $< 6,0$ mg/dl) N (%)		Różnica w odsetku (95% przedział ufności)
	Placebo + allopuryynol N= 407	Lezynurad 200 mg + allopuryynol N= 405	
Miesiące 4., 5., 6.	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21; 0,32)
Miesiąc 6.	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23; 0,36)
Miesiąc 12.	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18; 0,31)

Lezynurad stosowany dodatkowo łącznie z allopurynolem powodował zmniejszenie średniego stężenia kwasu moczowego w surowicy, w porównaniu z placebo, które utrzymywało się długotrwale u pacjentów kontynuujących leczenie (patrz Rycina 1).

**Rycina 1** Średnie stężenia kwasu moczowego w surowicy w analizowanych łącznie badaniach klinicznych lezynuradu stosowanego w skojarzeniu z allopurynolem u

**pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią (sUA  $\geq$  6 mg/dl) na monoterapię allopurynolem**



**Grupa leczenia:** --o-- Placebo + Allopurinol, --■-- Lesynurad 200 mg + Allopurinol

W każdym z tych badań większy odsetek pacjentów leczonych lezynuradem w dawce 200 mg w skojarzeniu z allopurynolem niż przyjmujących placebo w skojarzeniu z allopurynolem osiągał stężenie kwasu moczowego w surowicy poniżej 6 mg/dl do miesiąca 6 (CLEAR1: 29% wobec 10%; CLEAR2: 35% wobec 5%).

*Pierwszorzędowy punkt końcowy u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek*

Podobnie jak w populacji ogólnej, odsetek pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek (eCrCl 30-89 ml/min), którzy osiągnęli docelowe stężenie kwasu moczowego w surowicy po 6 miesiącach wynosi 56% w przypadku lezynuradu w dawce 200 mg wobec 29% w przypadku placebo podczas stosowania w skojarzeniu z allopurynolem w dawkach w zakresie od 200 mg do 900 mg.

*Efekty kliniczne – zaostrzenia dny wymagające leczenia*

Częstości występowania zaostrzeń dny wymagających leczenia były małe i porównywalne z obserwowanymi w przypadku placebo w ostatnich 6 miesiącach badań klinicznych z randomizacją (po zaprzestaniu stosowania leczenia profilaktycznego zaostrzeń dny) z medianami wynoszącymi zero. W długoterminowych badaniach rozszerzonych bez grupy kontrolnej częstość występowania zaostrzeń dny wymagających leczenia uległa dalszemu zmniejszeniu u 60% pacjentów, którzy wzięli udział w tych badaniach rozszerzonych i nadal stosowali leczenie 200 mg lezynuradu w skojarzeniu z allopurynolem lub febuksostatą podczas dodatkowego okresu leczenia do jednego roku.

*Efekty kliniczne – jednoczesne stosowanie leków tiazydowych*

Obserwowano niezmiennie zmniejszenia stężenia kwasu moczowego w surowicy u pacjentów, którzy otrzymywali tiazydowe leki moczopędne w skojarzeniu z allopurynolem w badaniach klinicznych z kontrolą placebo.



#### *Efekty kliniczne – zdarzenia dotyczące nerek*

Podczas dwóch 12-miesięcznych badań klinicznych z kontrolą placebo oceniających lezynurad w skojarzeniu z allopurynolem w porównaniu z allopurynolem w monoterapii (placebo), zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do poziomu między 1,5-krotnością a 2-krotnością wartości początkowej wystąpiło u 4,4% pacjentów przyjmujących lezynurad w dawce 200 mg oraz u 2,2% pacjentów przyjmujących placebo; zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy do 2-krotności wartości początkowej lub większe wystąpiło u 1,5% pacjentów przyjmujących lezynurad w dawce 200 mg oraz u 0% pacjentów przyjmujących placebo. Te zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy zasadniczo ustępowały, większość bez przerywania leczenia. Związane z nerkami działania niepożądane były zgłaszane u pacjentów leczonych lezynuradem w dawce 200 mg (4,9%) w porównaniu z placebo (4,2%), skutkując zaprzestaniem leczenia u 1,0% pacjentów w każdej grupie (patrz punkt 4.4).

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym związanym z nerkami było zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (u 3,7% pacjentów przyjmujących 200 mg lezynuradu w porównaniu z 2,2% pacjentów przyjmujących placebo). U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek częstość występowania związanych z nerkami działań niepożądanych była podobna we wszystkich grupach leczenia: lezynurad 200 mg (13,4%) i placebo (12,5%). Ciężkie działania niepożądane związane z nerkami, np. ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności nerek, były zgłaszane u pacjentów przyjmujących placebo (0,2%), a nie były obserwowane u pacjentów przyjmujących lezynurad w dawce 200 mg.

Dane z długoterminowych badań rozszerzonych trwających do 52 miesięcy wykazały nerkowy profil bezpieczeństwa zgodny z obserwowanym w badaniach z kontrolą placebo.

Pacjentom z kamicią nerkową w wywiadzie pozwolono na większe udziału w 12-miesięcznych badaniach obejmujących stosowanie lezynuradu w skojarzeniu z allopurynolem. W tych badaniach działania niepożądane związane z obecnością kamieni nerkowych (z których najczęstsza była kamica nerkowa) były zgłaszane u pacjentów leczonych lezynuradem w dawce 200 mg (0,5%) oraz u pacjentów przyjmujących placebo (1,2%).

#### *Efekty kliniczne – bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe*

W badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją i kontrolą placebo obejmujących leczenie skojarzone, częstości występowania u pacjentów zweryfikowanych ciężkich niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, nieskutkujący zgonem zawał mięśnia sercowego lub nieskutkujący zgonem udaru mózgu) na 100 pacjento-lat ekspozycji wyniosły 0,60 (95% przedział ufności [CI] 0,15-2,41) w przypadku placebo oraz 0,61 (95% CI 0,15-2,43) w przypadku lezynuradu w dawce 200 mg w skojarzeniu z allopurynolem (badania CLEAR1 i CLEAR2). Nie określono związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy tymi zdarzeniami a lezynuradem.

W tych samych badaniach u wszystkich pacjentów leczonych lezynuradem w dawce 200 mg, u których wystąpiło MACE, w wywiadzie obecne była niewydolność serca, udar mózgu lub zawał mięśnia sercowego. Analizy retrospektywne w podgrupie pacjentów z wysokim początkowym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych (określonym jako obecność przemijającego niedokrwienia mózgu, dusznicy bolesnej, niewydolności serca, zawału mięśnia sercowego, choroby naczyń obwodowych i (lub) udaru mózgu), wykazały, że częstość występowania MACE wyniosła 0/39 w przypadku placebo oraz 2/43 w przypadku lezynuradu w dawce 200 mg.

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu Duzallo we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży stosowanego w leczeniu i zapobiegania hiperurykemią (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

#### *Lezynurad*

Biodostępność bezwzględna lezynuradu wynosi w przybliżeniu 100%. Lezynurad jest szybko wchłaniany po podaniu doustnym. Podanie produktu Duzallo z wysokotłuszczowym/wysokokalorycznym posiłkiem nie miało wpływu na AUC lezynuradu, natomiast  $C_{max}$  było zmniejszone o 46%, a  $T_{max}$  wydłużony o 2 do 4,5 godzin w porównaniu do podania na czczo.

W badaniach klinicznych lezynurad był podawany z posiłkiem, ponieważ zmniejszenie stężenia kwasu moczowego w surowicy było większe po podaniu leku z posiłkiem (patrz punkt 4.2).

Lezynurad jest podawany w postaci mieszaniny 50:50 atropoizomerów lezynuradu. Proporcja AUC(0-24) atropoizomeru 1 do atropoizomeru 2 wynosiła 44:56, ponieważ atropoizomer 1 podlega bardziej intensywnym przemianom metabolicznym niż atropoizomer 2, co powoduje, że stężenie w osoczu atropoizomeru 1 jest mniejsze niż atropoizomeru 2.

#### *Allopurynol*

Allopurynol jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego; zgodnie z doniesieniami, jego okres półtrwania w osoczu wynosi około 1 godziny.

Podanie produktu Duzallo z wysokotłuszczowym/wysokokalorycznym posiłkiem nie miało wpływu na AUC allopurynolu, natomiast  $C_{max}$  było zmniejszone o 18%, a  $T_{max}$  wydłużony o 1,25 do 3 godzin w porównaniu do podania na czczo. Posiłek nie miał wpływu na AUC i  $C_{max}$  oksypurynolu.

### Dystrybucja

#### *Lezynurad*

Lezynurad w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (powyżej 98%), głównie z albuminami. Wiązanie z białkami osocza nie zmienia się w sposób istotny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym dla lezynuradu wynosiła w przybliżeniu 20 l po podaniu dożylnym. Średni stosunek osocze-krew dla AUC i  $C_{max}$  lezynuradu wynosił w przybliżeniu 1,8 wskazując, że lek ten nie penetrował oraz nie ulegał znacznej kumulacji w krwinkach czerwonych.

#### *Allopurynol*

Allopurynol wiąże się z białkami osocza w nieistotnym stopniu, w związku z czym nie uważa się, aby zmienność w zakresie wiązania z białkami miała znaczący wpływ na jego klirens. Pozorna objętość dystrybucji allopurynolu wynosi około 1,6 litra/kg, co sugeruje względnie duży wychwyt przez tkanki. Nie podano stężenia allopurynolu w tkankach u ludzi, jednakże najprawdopodobniej allopurynol i oksypurynol będą występować w największym stężeniu w wątrobie i błonie śluzowej jelita, gdzie duża jest aktywność oksydaza ksantynowej.

### Metabolizm

#### *Lezynurad*

Lezynurad podlega przemianie oksydacyjnej, głównie przy udziale izoenzymu 2C9 cytochromu P450 (CYP) do bezpośredniego metabolitu M3c (niewykrywalnego *in vivo*), który następnie jest metabolizowany przez mikrosomalną hydrolazę epoksydową (mEH) do metabolitu M4; w metabolizmie lezynuradu minimalny udział biorą enzymy CYP1A1, CYP2C19 oraz CYP3A. Atropoizomer 1 jest w znacznym stopniu metabolizowany przez CYP2C9, podczas gdy atropoizomer 2 jest w minimalnym stopniu metabolizowany przez CYP2C9 jak i CYP3A4. Według aktualnego stanu wiedzy, metabolity nie przyczyniają się do działania lezynuradu polegającego na zmniejszaniu stężenia kwasu moczowego.

### *Allopurynol*

Głównym metabolitem allopurynolu jest oksypurynol. Inne metabolity allopurynolu to rybozyd allopurynolu oraz 7-rybozyd oksypurynolu.

### Eliminacja

#### *Lezynurad*

Klirens nerkowy leku wynosi 25,6 ml/min (współczynnik zmienności [CV]= 56%). Lezynurad wiąże się w znacznym stopniu z białkami, a jego klirens nerkowy jest duży (w porównaniu z typowym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej u człowieka), co wskazuje, że czynne wydzielanie kanalikowe odgrywa istotną rolę w procesie nerkowego wydalania lezynuradu. W czasie do 7 dni po podaniu pojedynczej dawki lezynuradu znakowanego radioizotopem, 63% podanej dawki radioaktywności odzyskano w moczu, a 32% podanej dawki radioaktywności znalazło się w kale. Większość radioaktywności stwierdzonej w moczu (> 60% dawki) pojawiło się w moczu w czasie pierwszych 24 godzin. Niezmieniony lezynurad w moczu stanowił około 30% dawki. Okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) w fazie eliminacji lezynuradu wynosił w przybliżeniu 5 godzin po podaniu dawki pojedynczej. Lezynurad nie ulega kumulacji podczas podawania dawek wielokrotnych.

#### *Allopurynol*

Około 20% allopurynolu przyjętego doustnie wydalane jest z kałem. Eliminacja allopurynolu zachodzi głównie na drodze metabolizmu do oksypurynolu przez oksydazę ksantynową i oksydazę aldehydową, a mniej niż 10% substancji czynnej w postaci niezmienionej wydalane jest z moczem. Okres półtrwania allopurynolu w osoczu wynosi 0,5 do 1,5 godziny.

Oksypurynol jest słabszym inhibitorem oksydazy ksantynowej niż allopurynol, ale jego okres półtrwania w osoczu jest znacznie dłuższy. Jego szacowany zakres od 13 do 30 godzin u mężczyzn. W związku z tym skuteczne hamowanie oksydazy ksantynowej utrzymuje się przez 24 godziny przy pojedynczej dawce dobowej allopurynolu. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek dochodzi do stopniowej kumulacji oksypurynolu do osiągnięcia stacjonarnego stężenia oksypurynolu w osoczu. U takich pacjentów przyjmujących 300 mg allopurynolu na dobę stężenie oksypurynolu w osoczu wynosi zwykle 5-10 mg/litr.

Oksypurynol wydalany jest w postaci niezmienionej z moczem, jednakże ma długi okres półtrwania w fazie eliminacji, bowiem ulega ponownemu wchłonięciu w kanalikach. Podawane wartości okresu półtrwania w fazie eliminacji wynoszą od 13,6 do 29 godzin. Duża rozbieżność tych wartości może wynikać ze zmienności projektów badań i (lub) klirensu kreatyniny u pacjentów biorących w nich udział.

### Linijowość lub nieliniowość

Po wielokrotnym podaniu lezynuradu raz na dobę nie stwierdzono dowodów na istnienie zależnych od czasu zmian właściwości farmakokinetycznych leku, a proporcjonalność względem dawki była zachowana.

### Badanie interakcji w warunkach *in vitro*

Lezynurad jest metabolizowany głównie przez CYP2C9 oraz mEH, a w mniejszym stopniu przez CYP1A1, CYP2C19 oraz CYP3A. W warunkach *in vitro* lezynurad jest inhibitorem CYP2C8, lecz nie CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 oraz mEH. Ponadto lezynurad jest w warunkach *in vitro* induktorem CYP2B6 oraz CYP3A za pośrednictwem konstytutywnego receptora androstanu (CAR) / receptora pregnanu X (PXR). W warunkach *in vivo*, lezynurad nie jest ani inhibitorem ani induktorem CYP2C9 oraz 2C8, lecz łagodnym do umiarkowanego induktorem CYP3A. Wpływ na CYP2B6 nie był badany w warunkach *in vivo*.

Lezynurad jest substratem OATP1B1, OAT1, OAT3 oraz OCT1. W warunkach *in vitro*, lezynurad jest inhibitorem OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 oraz OCT1 w klinicznie istotnych stężeniach w osoczu. Jednakże, lezynurad nie wywiera wpływu na aktywność *in vivo* OATP1B1, OAT1, OAT3 oraz OCT1. Lezynurad w warunkach *in vitro* nie jest inhibitorem glikoproteiny P, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K ani BSEP.

## Szczególne populacje pacjentów

### *Zaburzenia czynności nerek*

#### Lezynurad

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej danych klinicznych od pacjentów z dną leczonych przez okres do 12 miesięcy oszacowano zwiększenie ekspozycji na lezynurad o około 12%, 31% oraz 65% u pacjentów z, odpowiednio, łagodnymi, umiarkowanymi oraz ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek.

Po podaniu dawki pojedynczej lezynuradu osobom z zaburzeniami czynności nerek, w porównaniu z osobami z prawidłową czynnością nerek,  $C_{max}$  oraz AUC lezynuradu były odpowiednio: o 36% oraz 30% większe (dla dawki 200 mg) u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (eCrCL 60 do 89 ml/min); o 20% oraz 73% większe (dla dawki 200 mg) oraz o 3% i 50% większe (dla dawki 400 mg) u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eCrCL 30 do 59 ml/min); a także o 13% większe oraz o 113% większe (dla dawki 400 mg) u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eCrCL < 30 ml/min).

#### Allopurynol

Eliminacja allopurynolu i oksypurynolu jest w dużym stopniu zmniejszona u pacjentów z pogorszoną czynnością nerek, co prowadzi do większych wartości stężenia w osoczu podczas długotrwałego leczenia. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z wartością klirensu kreatyniny od 10 do 20 ml/min, wykazano stężenie oksypurynolu w osoczu około 30 mg/lr podczas długotrwałego leczenia allopurynolem w dawce 300 mg na dobę. Jest to w przybliżeniu stężenie, jakie zostałyby osiągnięte przy podawaniu dawki 600 mg/dobę pacjentom z prawidłową czynnością nerek. W związku z tym, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć dawkę allopurynolu (patrz punkt 4.2).

### *Zaburzenia czynności wątroby*

Po podaniu pojedynczej dawki lezynuradu 400 mg u pacjentów z łagodnymi (klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby,  $C_{max}$  lezynuradu było porównywalne, a AUC lezynuradu było odpowiednio o 7% oraz o 33% większe, w porównaniu z wartościami stwierdzonymi u osób z prawidłową czynnością wątroby. Nie ma żadnego doświadczenia klinicznego w tym zakresie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w klasyfikacji Childa-Pugha).

### *Osoby wykazujące wolny metabolizm zależny od CYP2C9*

W przybliżeniu połowa dawki doustnej lezynuradu ulega eliminacji za pośrednictwem metabolizmu katalizowanego przez CYP2C9. Wpływ genotypu CYP2C9 na farmakokinetykę lezynuradu był badany u 8 zdrowych osób oraz u 59 pacjentów z dną moczanową po codziennym przyjmowaniu lezynuradu w dawce mieszczącej się w zakresie od 200 mg do 600 mg, bez inhibitora oksydazy ksantynowej oraz w skojarzeniu z nim. W przypadku dawki 400 mg, w porównaniu z osobami o szybkim metabolizmie zależnym od CYP2C9 (CYP2C9 \*1/\*1 [N= 41]), zwiększoną ekspozycję na lezynurad obserwowano u osób ze zmniejszonym metabolizmem CYP2C9 (CYP2C9 \*1/\*3, [N= 4] – zwiększenie AUC o około 22%) oraz u osób z wolnym metabolizmem CYP2C9 (CYP2C9 \*3/\*3, [N= 4] – zwiększenie AUC o około 111%), czemu towarzyszyło większe wydalanie nerkowe lezynuradu. Jednakże poszczególne wartości mieściły się w zakresie obserwowanym u osób o szybkim metabolizmie.

U pacjentów, u których stwierdzono lub podejrzewa się wolny metabolizm zależny od CYP2C9 na podstawie uprzedniego wywiadu lub doświadczenia ze stosowania innych substratów CYP2C9, produkt Duzallo należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 4.4).

### *Inne szczególne populacje pacjentów*

Na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej stwierdzono, że wiek, płeć, przynależność rasowa oraz etniczna nie mają klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę lezynuradu. Na podstawie wyników symulacji z użyciem modelowania farmakokinetycznego, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz zmniejszoną aktywnością CYP2C9 (wskutek jednoczesnego stosowania inhibitora CYP2C9 lub genotypu powodującego wolniejszy metabolizm zależny od CYP2C9) przewidywane jest zwiększenie AUC o około 200% w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek i niezaburzoną aktywnością CYP2C9.

### *Farmakokinetyka u pacjentów w podeszłym wieku*

Najprawdopodobniej kinetyka allopurynolu nie ulegnie zmianie z powodów innych niż pogorszenie czynności nerek (patrz punkt 5.2, „Zaburzenia czynności nerek”).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Lezynurad

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

### Allopurynol

W badaniach na zwierzętach długotrwałe podawanie dużych dawek allopurynolu prowadziło do wytrącania ksantyny, co prowadziło do zmian w drogach moczowych.

W przeprowadzonych do tej pory badaniach *in vitro* i *in vivo* nie wykazano działania mutagennego ani rakotwórczego.

W badaniu u myszy podawanie dootrzewnowo dawek 50 lub 100 mg/kg mc. w 10. lub 13. dniu ciąży spowodowało nieprawidłowości płodów, jednakże w podobnym badaniu u samic szczura, którym podawano 120 mg/kg w 12. dniu ciąży nie zaobserwowano żadnych nieprawidłowości.

W obszernych badaniach z podawaniem dużych doustnych dawek allopurynolu samicom myszy (do 100 mg/kg/dobę), szczura (do 200 mg/kg/dobę) i królika (do 150 mg/kg/dobę) od 8. do 16. dnia ciąży nie stwierdzono żadnego działania teratogennego.

## **6. DANE FARMAKOLEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Hydroksypropyloceluloza  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Laktoza jednowodna  
Krospowidon  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Hypromeloza  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Triacetyna  
Żelaza tlenek żółty (E172)  
Żelaza tlenek czerwony (E172)

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

## 6.3 Okres ważności

3 lata

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nieprzezrzysty blister (PVC/PVdC/Aluminium)

Wielkość opakowania to 10, 30 lub 100 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

## 9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

## 10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

**ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Niemcy

## B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

## D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.



Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

**A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE zawierające 10, 30 lub 100 tabletek powlekanych**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Duzallo 200 mg/200 mg tabletki powlekane  
allopuryinol/lezynurad

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg allopuryinolu i 200 mg lezynuradu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Niemcy

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1300/001	30 tabletek powlekanych
EU/1/18/1300/002	100 tabletek powlekanych
EU/1/18/1300/005	10 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

duzallo 200 mg/200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Duzallo 200 mg/200 mg tabletki powlekane  
allopuryinol/lezynurad

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Grünenthal GmbH

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE zawierające 10, 30 lub 100 tabletek powlekanych**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Duzallo 300 mg/200 mg tabletki powlekane  
allopurynol/lezynurad

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH**

Każda tabletki powlekana zawiera 300 mg allopurynolu i 200 mg lezynuradu

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera laktozę. Więcej informacji znajduje się w ulotce.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

10 tabletek powlekanych  
30 tabletek powlekanych  
100 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Niemcy

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/18/1300/003	30 tabletek powlekanych
EU/1/18/1300/004	100 tabletek powlekanych
EU/1/18/1300/006	10 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Numer serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

duzallo 300 mg/200 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**BLISTER**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Duzallo 300 mg/200 mg tabletki powlekane  
allopuryinol/lezynurad

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Grünenthal GmbH

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu



**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

### Duzallo 200 mg/200 mg tabletki powlekane allopuryinol/lezynurad

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarstwu lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Duzallo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Duzallo
3. Jak przyjmować lek Duzallo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Duzallo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Duzallo i w jakim celu się go stosuje

Lek Duzallo zawiera substancje czynne o nazwie allopuryinol i lezynurad. Ten lek jest stosowany w leczeniu dny moczanowej u dorosłych pacjentów, jeżeli sam allopuryinol nie jest wystarczający do opanowania dny. Dna moczanowa jest rodzajem zapalenia stawów spowodowanym odkładaniem się kryształów kwasu moczowego w okolicach stawów. Poprzez zmniejszenie zawartości kwasu moczowego we krwi, lek Duzallo hamuje odkładanie się go w stawach i zapobiega dalszemu uszkodzeniu stawów.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Duzallo

##### Kiedy nie przyjmować leku Duzallo:

- jeśli pacjent ma uczulenie na allopuryinol, lezynurad lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje zespół rozpadu guza – szybki rozpad komórek nowotworowych, który może powodować występowanie wysokiego stężenia kwasu moczowego.
- jeśli u pacjenta występuje zespół Lescha-Nyhana – rzadka choroba dziedziczna, która rozpoczyna się w dzieciństwie, a w przebiegu której zawartość kwasu moczowego we krwi jest zbyt duża
- jeśli nerki pacjenta pracują bardzo słabo lub pacjent ma schyłkową niewydolność nerek (gdy nerki nie są już w stanie zaspokoić potrzeb organizmu)
- jeśli pacjent ma przeszczepioną nerkę.
- jeśli pacjent jest leczony dializami.

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Duzallo należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma lub miał niewydolność serca lub inne problemy dotyczące serca
  - jeśli dna moczanowa się zaostrza
- U niektórych osób może występować więcej napadów dny moczanowej (nagły lub silny ból i obrzęk stawu, określane też jako zaostrzenie) po rozpoczęciu stosowania leku Duzallo i podczas pierwszych tygodni lub miesięcy leczenia. W takim przypadku należy nadal przyjmować lek Duzallo i omówić ten problem z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą. Lek nadal działa i zmniejsza stężenie kwasu moczowego. Z czasem zaostrzenia dny będą występować coraz rzadziej, jeśli pacjent będzie nadal przyjmował lek Duzallo zgodnie z zaleceniami otrzymanymi od lekarza. Lekarz może przepisać pacjentowi inne leki w celu zapobieżenia lub leczenia objawów dny i poinformuje pacjenta, jak długo należy przyjmować te inne leki.
- jeśli pacjent ma zaburzenia czynności tarczycy.

### Wysypka i zaczerwienienie skóry

U pacjentów przyjmujących allopurynol występowały przypadki ciężkiej wysypki skórnej (zespół nadwrażliwości, zespół Stevensa Johnsona i toksyczno-rozplywna martwica naskórka). Wysypka taka może obejmować owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i opalenie spojówek (przekrwione i opuchnięte oczy). Taka ciężka wysypka często może wystąpić w objawach grypopodobnych, takich jak gorączka, ból głowy i ból całego ciała. Wysypka taka może objąć dużą powierzchnię ciała, z powstawaniem pęcherzy i łuszczeniem skóry. Takie ciężkie reakcje skórne mogą występować częściej u:

- ludzi pochodzenia chińskiego (Chińczycy Han), tajskiego lub koreańskiego,
- ludzi mających problemy z nerkami, którzy przyjmują jednocześnie ten lek i lek moczopędny (lek zwiększający produkcję moczu).

Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka lub którykolwiek z tych objawów skórnych, **należy natychmiast przerwać przyjmowanie tego leku i skontaktować się z lekarzem.**

### Problemy z nerkami

Lek Duzallo może powodować ciężkie problemy ze strony nerek (patrz punkt 4). Lekarz będzie sprawdzać czynność nerek u pacjenta przed rozpoczęciem leczenia lekiem Duzallo oraz podczas leczenia tym lekiem. Lekarz może rozważyć przerwanie stosowania leku Duzallo, jeśli wyniki badań krwi wykażą zmiany czynności nerek lub jeśli u pacjenta wystąpią objawy zaburzenia czynności nerek. Lekarz może zalecić pacjentowi wznowienie przyjmowania leku Duzallo, gdy czynność nerek ulegnie poprawie.

### **Dzieci i młodzież**

Lek Duzallo nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Duzallo a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to związane z tym, że lek Duzallo może wpływać na działanie niektórych innych leków. Również niektóre inne leki mogą wpływać na działanie leku Duzallo.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- kwas acetylosalicylowy – stosowany w celu złagodzenia gorączki i bólu w dawkach większych niż 325 mg na dobę,
- leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego, takie jak inhibitory ACE, leki moczopędne (diuretyki - leki zwiększające wydalanie moczu) i leki blokujące kanały wapniowe, np. amlodypina,
- leki stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu we krwi, np. symwastatyna
- flukonazol – stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych

- amiodaron – stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca
- kwas walproinowy, walpromid, fenytoina lub karbamazepina – stosowane w leczeniu drgawek (padaczki) i zaburzeń nastroju oraz w zapobieganiu napadom migreny,
- bupropion – stosowany w leczeniu depresji i ułatwiający rzucenie palenia,
- sylденаfil – stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji u mężczyzn,
- środki antykoncepcyjne – stosowane w celu zapobieżenia ciąży – w tym doustne środki antykoncepcyjne (takie jak tabletki antykoncepcyjne), zastrzyki, plastry oraz implanty
- kumarynowe leki przeciwzakrzepowe - stosowane w zapobieganiu i leczeniu zakrzepów krwi,
- antybiotyki, takie jak ampicylina lub amoksycylina,
- leki stosowane w leczeniu AIDS/zakażenia HIV, np. didanozyna, efawirenz,
- chlorpropamid - stosowany w leczeniu cukrzycy,
- teofilina - stosowana w leczeniu duszności,
- leki stosowane w celu osłabienia odpowiedzi immunologicznej (leki immunosupresyjne), np. cyklosporyna, azatiopryna,
- widarabina - stosowana w leczeniu opryszczki i ospy wietrznej,
- cytostatyki (np. cyklofosfamid, doksorubicyna, bleomycyna, prokarbazyna, środki alkilujące, merkaptopuryna) - stosowane w leczeniu nowotworów i chorób reumatycznych,
- wodorotlenek glinu - stosowany w leczeniu zgagi i nadkwaśności (należy zachować odstęp co najmniej 3 godzin pomiędzy przyjęciem tego leku i leku Duzallo).

Jeżeli pacjent stosuje którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków (lub nie ma pewności), powinien porozmawiać z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą przed rozpoczęciem przyjmowania leku Duzallo.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Zaleca się unikanie stosowania leku Duzallo, jeśli pacjentka jest w ciąży. Należy zwrócić się o poradę do lekarza.

Nie zaleca się przyjmowania leku Duzallo w okresie karmienia piersią, ponieważ allopurynol przenika do mleka matki.

Hormonalne środki antykoncepcyjne (w tym doustne, do wstrzykiwań, przezskórne oraz wszczepiane) mogą nie być całkowicie skuteczne w czasie stosowania jednocześnie z lekiem Duzallo. Należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji. Należy zwrócić się o poradę do lekarza.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Duzallo może wywołać senność, zawroty głowy i zaburzenia równowagi. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Lek Duzallo zawiera laktozę**

Tabletki leku Duzallo zawierają laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku.

### **Jak przyjmować lek Duzallo**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. Wybór dawki leku Duzallo zależy od dawki allopurynolu przyjmowanego już w oddzielnych tabletkach i będzie określony przez lekarza. Lekarz poinformuje pacjenta, czy nadal konieczne są dodatkowe dawki allopurynolu.

Lek Duzallo jest w postaci tabletki, która ma być zażywana doustnie. Zalecana dawka to 1 tabletki raz na dobę rano.

Nie przyjmować więcej niż 1 tabletkę na dobę.

Tabletkę należy połknąć w całości popijając wodą rano, po śniadaniu. W ciągu dnia należy wypijać dużą ilość wody, aby zmniejszyć ryzyko powstawania kamieni nerkowych.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Duzallo**

W razie przyjęcia większej dawki tego leku niż zalecana, pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala. U pacjenta mogą wystąpić nudności, wymioty, zawroty głowy lub biegunka.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Duzallo**

Nie należy stosować podwójnej dawki leku w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy odczekać i przyjąć kolejną dawkę leku Duzallo następnego dnia rano.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Duzallo**

Nie należy przerywać przyjmowania leku Duzallo bez rozmowy z lekarzem prowadzącym, nawet jeśli pacjent czuje się lepiej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Ciężkie działania niepożądane**

##### **Problemy z nerkami,**

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek spośród następujących działań niepożądanych, **należy przerwać stosowanie leku Duzallo i natychmiast skontaktować się z lekarzem**, ponieważ mogą to być objawy problemów z nerkami – pacjent może wymagać innego leczenia:

Objawami mogą być:

*Niezbyt często – mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób*

- ból w boku (poniżej żeber a powyżej kości biodrowej),
- nudności,
- wymioty,
- zmiany w oddawaniu moczu lub trudności w oddawaniu moczu,
- uczucie zmęczenia lub złe samopoczucie, albo utrata łaknienia.

##### **Nadwrażliwość**

W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości (alergiczej) **należy niezwłocznie przerwać przyjmowanie leku Duzallo i zgłosić się do lekarza.**

Objawami mogą być:

*Niezbyt często - mogą występować rzadziej niż u 1 na 100 osób*

- łuszczenie skóry, ropnie lub bolesne pęcherze na wargach i w jamie ustnej,
- w bardzo rzadkich przypadkach objawy mogą obejmować nagłe wystąpienie świszczącego oddechu, duszności lub ucisku w klatce piersiowej oraz zapaść.

gorączka, wysypka skórna, ból stawów oraz nieprawidłowe wyniki badań krwi i testów czynności wątroby (mogą to być objawy zaburzeń nadwrażliwości obejmujących wiele narządów)

*Rzadko – mogą występować nie częściej niż u 1 na 1000 osób*

- potencjalnie zagrażająca życiu wysypka skórna (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwica naskórka), występująca początkowo na tułowi jako czerwone okrągłe plamki lub plamy, często z pęcherzem na środku. Dodatkowe objawy, na jakie należy zwracać uwagę, obejmują:
  - o owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i zapalenie spojówek (przekrwione i opuchnięte oczy)
  - o rozległe pęcherze lub łuszczenie się skóry,

- objawy grypopodobne

*Bardzo rzadko - mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 000 osób*

- obrzęk warg, języka, twarzy, gardła, trudności w przełykaniu lub oddychaniu lub czerwone uniesione swędzące zmiany na skórze/pokrzywka (obrzęk naczyńnioruchowy)
- lek Duzallo może wpływać na obraz krwi, powodując łatwiejsze niż zwykle powstawanie siniaków; u pacjenta może też wystąpić ból gardła lub inne objawy zakażenia. Działania takie zwykle występują u osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (agranulocytoza).

### **Inne działania niepożądane**

*Często – mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób*

- zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi,
- grypa,
- ból głowy,
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (może wskazywać na zaburzenia czynności nerek),
- zgaga (zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej do przełyku),
- wysypka skórna.

*Niezbyt często – mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób*

- kamica nerkowa,
- wystąpienie nieprawidłowej pracy nerek,
- reakcje skórne, w tym zaczerwienienia, swędzenie skóry, grudkowa wysypka (pokrzywka) oraz wysypka na skórze po ekspozycji na promienie słoneczne
- odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości płynów z organizmu),
- nudności lub wymioty,
- biegunka,
- nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby.

*Rzadko – mogą występować nie częściej niż u 1 na 1000 osób*

- zaburzenie czynności wątroby (zapalenie wątroby).

*Bardzo rzadko - mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 000 osób*

- ból w klatce piersiowej, powolna lub szybka śmierć, wysokie ciśnienie krwi lub powolne tętno,
- wymiotowanie krwią (nawracające krwawe wymioty), nadmierna zawartość tłuszczu w stolcu (biegunka tłuszczowa),
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej), zmiana częstości wypróżnień (zmieniona częstość oddawania stolca),
- utrata lub przebarwienie włosów,
- nieprawidłowy metabolizm glukozy (cukrzyca; lekarz może chcieć oznaczyć stężenie cukru we krwi, aby sprawdzić, czy do tego nie doszło),
- duże stężenie cholesterolu we krwi (hiperlipidemia),
- depresja,
- śpiączka,
- osłabienie, drętwienie, niestabilność w staniu, niemożność poruszania się mięśni (porażenie) lub utrata świadomości,
- niemożność kontrolowania ruchów mięśni (ataksja),
- uczucie mrowienia, łaskotania, klucia lub pieczenia skóry (parestezje),
- ból głowy, zawroty głowy, senność lub zaburzenia widzenia,
- zmętnienie oka (zaćma),
- zaburzenia smaku,
- obecność krwi w moczu (hematuria),
- bezpłodność mężczyzn lub zaburzenia erekcji,
- powiększenie piersi, zarówno u mężczyzn, jak i kobiet,
- nagromadzenie się płynu w organizmie prowadzące do opuchlizny (obrzęku), zwłaszcza w okolicy kostek,
- bóle mięśni,
- bolesny ropień skóry,

- uszkodzenie nerwów, które może powodować drętwienie, ból i osłabienie.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Duzallo**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub na blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie może chronić środowisko.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek Duzallo**

Substancjami czynnymi leku są allopurynol i lezynurad.  
Każda tabletkowa powlekana Duzallo 200 mg / 200 mg zawiera 200 mg allopurynolu i 200 mg lezynuradu.

Pozostałe składniki to:

- rdzeń tabletki: hydroksypropyloceluloza, celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, krospowidon, magnezu stearynian
- otoczka tabletki: hypromelozą, tytanu dwutlenek (E171), triacetyna, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172)

#### **Jak wygląda lek Duzallo i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane Duzallo 200 mg / 200 mg to jasnoróżowe, podługne tabletki z wytłoczonym oznaczeniem „LES200” i „ALO200” z jednej strony.

Tabletki Duzallo 200 mg / 200 mg dostępne są w opakowaniach blistrowych po 10, 30 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**  
S.A. Grünenthal N.V.  
Lenneke Marelaan 8

**Lietuva**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

1932 Sint-Stevens-Woluwe  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)2 290 52 00  
beinfo@grunenthal.com

**България**  
Grünenthal GmbH  
Тел.: + 49 241 569-0

**Česká republika**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

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

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

**Eesti**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Ελλάδα**  
Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

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

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

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

**Magyarország**  
Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

**Malta**  
Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

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

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

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

**Polska**  
Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

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



**Hrvatska**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Ireland**

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

**Ísland**

Grünenthal GmbH  
Sími: + 49 241 569-0

**Italia**

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

**Κύπρος**

Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

**Latvija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**România**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenská republika**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Grünenthal Sweden AB  
Tel: + 46 (0)86434060

**United Kingdom**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

### Duzallo 300 mg/200 mg tabletki powlekane allopuryinol/lezynurad

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Duzallo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Duzallo
3. Jak przyjmować lek Duzallo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Duzallo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Duzallo i w jakim celu się go stosuje

Lek Duzallo zawiera substancje czynne o nazwie allopuryinol i lezynurad. Ten lek jest stosowany w leczeniu dny moczanowej u dorosłych pacjentów, jeżeli sam allopuryinol nie jest wystarczający do opanowania dny. Dna moczanowa jest rodzajem zapalenia stawów spowodowanym odkładaniem się kryształów kwasu moczowego w okolicach stawów. Poprzez zmniejszenie zawartości kwasu moczowego we krwi, lek Duzallo hamuje odkładanie się go w stawach i zapobiega dalszemu uszkodzeniu stawów.

#### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Duzallo

##### Kiedy nie przyjmować leku Duzallo:

- jeśli pacjent ma uczulenie na allopuryinol, lezynurad lub na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- jeśli u pacjenta występuje zespół rozpadu guza – szybki rozpad komórek nowotworowych, który może powodować występowanie wysokiego stężenia kwasu moczowego.
- jeśli u pacjenta występuje zespół Lescha-Nyhana – rzadka choroba dziedziczna, która rozpoczyna się w dzieciństwie, a w przebiegu której zawartość kwasu moczowego we krwi jest zbyt duża
- jeśli nerki pacjenta pracują bardzo słabo lub pacjent ma schyłkową niewydolność nerek (gdy nerki nie są już w stanie zaspokoić potrzeb organizmu)
- jeśli pacjent ma przeszczepioną nerkę.
- jeśli pacjent jest leczony dializami.

## Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Duzallo należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- jeśli pacjent ma lub miał niewydolność serca lub inne problemy dotyczące serca
  - jeśli dna moczanowa się zaostrza
- U niektórych osób może występować więcej napadów dny moczanowej (nagły lub silny ból i obrzęk stawu, określane też jako zaostrzenie) po rozpoczęciu stosowania leku Duzallo i podczas pierwszych tygodni lub miesięcy leczenia. W takim przypadku należy nadal przyjmować lek Duzallo i omówić ten problem z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą. Lek nadal działa i zmniejsza stężenie kwasu moczowego. Z czasem zaostrzenia dny będą występować coraz rzadziej, jeśli pacjent będzie nadal przyjmować lek Duzallo zgodnie z zaleceniami otrzymanymi od lekarza. Lekarz może przepisać pacjentowi inne leki w celu zapobieżenia lub leczenia objawów dny i poinformuje pacjenta, jak długo należy przyjmować te inne leki.
- jeśli pacjent ma zaburzenia czynności tarczycy.

### Wysypka i zaczerwienienie skóry

U pacjentów przyjmujących allopurynol występowały przypadki ciężkiej wysypki skórnej (zespół nadwrażliwości, zespół Stevensa Johnsona i toksyczno-rozplywna martwica naskórnego). Wysypka taka może obejmować owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i opalenie spojówek (przekrwione i opuchnięte oczy). Taka ciężka wysypka często może wystąpić w objawach grypopodobnych, takich jak gorączka, ból głowy i ból całego ciała. Wysypka taka może objąć dużą powierzchnię ciała, z powstawaniem pęcherzy i łuszczeniem skóry. Takie ciężkie reakcje skórne mogą występować częściej u:

- ludzi pochodzenia chińskiego (Chińczycy Han), tajskiego lub koreańskiego,
- ludzi mających problemy z nerkami, którzy przyjmują jednocześnie ten lek i lek moczopędny (lek zwiększający produkcję moczu).

Jeśli u pacjenta wystąpi wysypka lub którykolwiek z tych objawów skórnych, **należy natychmiast przerwać przyjmowanie tego leku i skontaktować się z lekarzem.**

### Problemy z nerkami

Lek Duzallo może powodować ciężkie problemy ze strony nerek (patrz punkt 4). Lekarz będzie sprawdzać czynność nerek u pacjenta przed rozpoczęciem leczenia lekiem Duzallo oraz podczas leczenia tym lekiem. Lekarz może rozważyć przerwanie stosowania leku Duzallo, jeśli wyniki badań krwi wykażą zmiany czynności nerek lub jeśli u pacjenta wystąpią objawy zaburzenia czynności nerek. Lekarz może zalecić pacjentowi wznowienie przyjmowania leku Duzallo, gdy czynność nerek ulegnie poprawie.

### **Dzieci i młodzież**

Lek Duzallo nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

### **Lek Duzallo a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Jest to związane z tym, że lek Duzallo może wpływać na działanie niektórych innych leków. Również niektóre inne leki mogą wpływać na działanie leku Duzallo.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z poniższych leków:

- kwas acetylosalicylowy – stosowany w celu złagodzenia gorączki i bólu w dawkach większych niż 325 mg na dobę,
- leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego, takie jak inhibitory ACE, leki moczopędne (diuretyki - leki zwiększające wydalanie moczu) i leki blokujące kanały wapniowe, np. amlodypina,
- leki stosowane w leczeniu wysokiego stężenia cholesterolu we krwi, np. symwastatyna
- flukonazol – stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych

- amiodaron – stosowany w leczeniu zaburzeń rytmu serca
- kwas walproinowy, walpromid, fenytoina lub karbamazepina – stosowane w leczeniu drgawek (padaczki) i zaburzeń nastroju oraz w zapobieganiu napadom migreny,
- bupropion – stosowany w leczeniu depresji i ułatwiający rzucenie palenia,
- sylденаfil – stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji u mężczyzn,
- środki antykoncepcyjne – stosowane w celu zapobieżenia ciąży – w tym doustne środki antykoncepcyjne (takie jak tabletki antykoncepcyjne), zastrzyki, plastry oraz implanty
- kumarynowe leki przeciwzakrzepowe - stosowane w zapobieganiu i leczeniu zakrzepów krwi,
- antybiotyki, takie jak ampicylina lub amoksycylina,
- leki stosowane w leczeniu AIDS/zakażenia HIV, np. didanozyna, efawirenz,
- chlorpropamid - stosowany w leczeniu cukrzycy,
- teofilina - stosowana w leczeniu duszności,
- leki stosowane w celu osłabienia odpowiedzi immunologicznej (leki immunosupresyjne), np. cyklosporyna, azatiopryna,
- widarabina - stosowana w leczeniu opryszczki i ospy wietrznej,
- cytostatyki (np. cyklofosfamid, doksorubicyna, bleomycyna, prokarbazyna, środki alkilujące, merkaptopuryna) - stosowane w leczeniu nowotworów i chorób reumatycznych,
- wodorotlenek glinu - stosowany w leczeniu zgagi i nadkwaśności (należy zachować odstęp co najmniej 3 godzin pomiędzy przyjęciem tego leku i leku Duzallo).

Jeżeli pacjent stosuje którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków (lub nie ma pewności), powinien porozmawiać z lekarzem prowadzącym lub farmaceutą przed rozpoczęciem przyjmowania leku Duzallo.

### **Ciąża i karmienie piersią**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Zaleca się unikanie stosowania leku Duzallo, jeśli pacjentka jest w ciąży. Należy zwrócić się o poradę do lekarza.

Nie zaleca się przyjmowania leku Duzallo w okresie karmienia piersią, ponieważ allopurynol przenika do mleka matki.

Hormonalne środki antykoncepcyjne (w tym doustne, do wstrzykiwań, przezskórne oraz wszczepiane) mogą nie być całkowicie skuteczne w czasie stosowania jednocześnie z lekiem Duzallo. Należy rozważyć stosowanie alternatywnych metod antykoncepcji. Należy zwrócić się o poradę do lekarza.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Lek Duzallo może wywołać senność, zawroty głowy i zaburzenia równowagi. Jeżeli u pacjenta wystąpią takie objawy, nie powinien on prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Lek Duzallo zawiera laktozę**

Tabletki leku Duzallo zawierają laktozę (rodzaj cukru). Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed zastosowaniem tego leku.

### **Jak przyjmować lek Duzallo**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. Wybór dawki leku Duzallo zależy od dawki allopurynolu przyjmowanego już w oddzielnych tabletkach i będzie określony przez lekarza. Lekarz poinformuje pacjenta, czy nadal konieczne są dodatkowe dawki allopurynolu.

Lek Duzallo jest w postaci tabletki, która ma być zażywana doustnie. Zalecana dawka to 1 tabletki raz na dobę rano.

Nie przyjmować więcej niż 1 tabletkę na dobę.

Tabletkę należy połknąć w całości popijając wodą rano, po śniadaniu. W ciągu dnia należy wypijać dużą ilość wody, aby zmniejszyć ryzyko powstawania kamieni nerkowych.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Duzallo**

W razie przyjęcia większej dawki tego leku niż zalecana, pacjent powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub udać się do najbliższego szpitala. U pacjenta mogą wystąpić nudności, wymioty, zawroty głowy lub biegunka.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Duzallo**

Nie należy stosować podwójnej dawki leku w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy odczekać i przyjąć kolejną dawkę leku Duzallo następnego dnia rano.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Duzallo**

Nie należy przerywać przyjmowania leku Duzallo bez rozmowy z lekarzem prowadzącym, nawet jeśli pacjent czuje się lepiej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

#### **Ciężkie działania niepożądane**

##### **Problemy z nerkami,**

Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek spośród następujących działań niepożądanych, **należy przerwać stosowanie leku Duzallo i natychmiast skontaktować się z lekarzem**, ponieważ mogą to być objawy problemów z nerkami – pacjent może wymagać innego leczenia:

Objawami mogą być:

*Niezbyt często – mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób*

- ból w boku (poniżej żeber a powyżej kości biodrowej),
- nudności,
- wymioty,
- zmiany w oddawaniu moczu lub trudności w oddawaniu moczu,
- uczucie zmęczenia lub złe samopoczucie, albo utrata łaknienia.

##### **Nadwrażliwość**

W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości (alergiczej) **należy niezwłocznie przerwać przyjmowanie leku Duzallo i zgłosić się do lekarza.**

Objawami mogą być:

*Niezbyt często - mogą występować rzadziej niż u 1 na 100 osób*

- łuszczenie skóry, ropnie lub bolesne pęcherze na wargach i w jamie ustnej,
- w bardzo rzadkich przypadkach objawy mogą obejmować nagłe wystąpienie świszczącego oddechu, duszności lub ucisku w klatce piersiowej oraz zapaść.

gorączka, wysypka skórna, ból stawów oraz nieprawidłowe wyniki badań krwi i testów czynności wątroby (mogą to być objawy zaburzeń nadwrażliwości obejmujących wiele narządów)

*Rzadko – mogą występować nie częściej niż u 1 na 1000 osób*

- potencjalnie zagrażająca życiu wysypka skórna (zespół Stevensa-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwica naskórka), występująca początkowo na tułowi jako czerwone okrągłe plamki lub plamy, często z pęcherzem na środku. Dodatkowe objawy, na jakie należy zwracać uwagę, obejmują:
  - o owrzodzenia jamy ustnej, gardła, nosa, narządów płciowych i zapalenie spojówek (przekrwione i opuchnięte oczy)
  - o rozległe pęcherze lub łuszczenie się skóry,

- objawy grypopodobne

*Bardzo rzadko - mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 000 osób*

- obrzęk warg, języka, twarzy, gardła, trudności w przełykaniu lub oddychaniu lub czerwone uniesione swędzące zmiany na skórze/pokrzywka (obrzęk naczyńnioruchowy)
- lek Duzallo może wpływać na obraz krwi, powodując łatwiejsze niż zwykle powstawanie siniaków; u pacjenta może też wystąpić ból gardła lub inne objawy zakażenia. Działania takie zwykle występują u osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek (agranulocytoza).

### **Inne działania niepożądane**

*Często – mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób*

- zwiększenie stężenia hormonu tyreotropowego we krwi,
- grypa,
- ból głowy,
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (może wskazywać na zaburzenia czynności nerek),
- zgaga (zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej do przełyku),
- wysypka skórna.

*Niezbyt często – mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób*

- kamica nerkowa,
- wystąpienie nieprawidłowej pracy nerek,
- reakcje skórne, w tym zaczerwienienia, swędzenie skóry, grudkowa wysypka (pokrzywka) oraz wysypka na skórze po ekspozycji na promienie słoneczne
- odwodnienie (utrata zbyt dużej ilości płynów z organizmu),
- nudności lub wymioty,
- biegunka,
- nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby.

*Rzadko – mogą występować nie częściej niż u 1 na 1000 osób*

- zaburzenie czynności wątroby (zapalenie wątroby).

*Bardzo rzadko - mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 000 osób*

- ból w klatce piersiowej, powolna lub szybka śmierć, wysokie ciśnienie krwi lub powolne tętno,
- wymiotowanie krwią (nawracające krwawe wymioty), nadmierna zawartość tłuszczu w stolcu (biegunka tłuszczowa),
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej), zmiana częstości wypróżnień (zmieniona częstość oddawania stolca),
- utrata lub przebarwienie włosów,
- nieprawidłowy metabolizm glukozy (cukrzyca; lekarz może chcieć oznaczyć stężenie cukru we krwi, aby sprawdzić, czy do tego nie doszło),
- duże stężenie cholesterolu we krwi (hiperlipidemia),
- depresja,
- śpiączka,
- osłabienie, drętwienie, niestabilność w staniu, niemożność poruszania się mięśni (porażenie) lub utrata świadomości,
- niemożność kontrolowania ruchów mięśni (ataksja),
- uczucie mrowienia, łaskotania, klucia lub pieczenia skóry (parestezje),
- ból głowy, zawroty głowy, senność lub zaburzenia widzenia,
- zmętnienie oka (zaćma),
- zaburzenia smaku,
- obecność krwi w moczu (hematuria),
- bezpłodność mężczyzn lub zaburzenia erekcji,
- powiększenie piersi, zarówno u mężczyzn, jak i kobiet,
- nagromadzenie się płynu w organizmie prowadzące do opuchlizny (obrzęku), zwłaszcza w okolicy kostek,
- bóle mięśni,
- bolesny ropień skóry,

- uszkodzenie nerwów, które może powodować drętwienie, ból i osłabienie.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać lek Duzallo**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku lub na blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie może chronić środowisko.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera lek Duzallo**

Substancjami czynnymi leku są allopurynol i lezynurad.  
Każda tabletkowa powlekana Duzallo 300 mg / 200 mg zawiera 300 mg allopurynolu i 200 mg lezynuradu.

Pozostałe składniki to:

- rdzeń tabletki: hydroksypropyloceluloza, celuloza mikrokrystaliczna, laktoza jednowodna, krospowidon, magnezu stearynian
- otoczka tabletki: hypromelozą, tytanu dwutlenek (E171), triacetyna, żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172)

#### **Jak wygląda lek Duzallo i co zawiera opakowanie**

Tabletki powlekane Duzallo 300 mg / 200 mg to jasnoróżowe, podługne tabletki z wytłoczonym oznaczeniem „LES300” i „ALO300” z jednej strony.

Tabletki Duzallo 300 mg / 200 mg dostępne są w opakowaniach blistrowych po 10, 30 i 100 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**  
S.A. Grünenthal N.V.  
Lenneke Marelaan 8

**Lietuva**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

1932 Sint-Stevens-Woluwe  
België/Belgique/Belgien  
Tél/Tel: + 32 (0)2 290 52 00  
beinfo@grunenthal.com

**България**  
Grünenthal GmbH  
Тел.: + 49 241 569-0

**Česká republika**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

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

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

**Eesti**  
Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Ελλάδα**  
Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

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

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

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

**Magyarország**  
Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

**Malta**  
Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

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

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

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

**Polska**  
Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

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



**Hrvatska**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Ireland**

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

**Ísland**

Grünenthal GmbH  
Sími: + 49 241 569-0

**Italia**

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

**Κύπρος**

Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

**Latvija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**România**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenská republika**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Grünenthal Sweden AB  
Tel: + 46 (0)86434060

**United Kingdom**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu