

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Duzallo 200 mg/200 mg comprimidos revestidos por película

Duzallo 300 mg/200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Duzallo 200 mg/200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de alopurinol e 200 mg de lesinurad.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 102,6 mg de lactose (mono-hidratada).

Duzallo 300 mg/200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de alopurinol e 200 mg de lesinurad.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 126,3 mg de lactose (mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Duzallo 200 mg/200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película oblongos, rosa pálido, de 7 x 17 mm.

Os comprimidos revestidos por película apresentam a gravação “LES200” e “ALO200” numa das faces.

Duzallo 300 mg/200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimidos revestidos por película oblongos, laranja e ligeiramente acastanhados, de 8 x 19 mm.

Os comprimidos revestidos por película apresentam a gravação “LES200” e “ALO300” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Duzallo é indicado em adultos no tratamento da hiperuricemia em doentes com gota que não atingiram os níveis-alvo de ácido úrico sérico com uma dose adequada de alopurinol em monoterapia.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A titulação da dose de alopurinol para uma dose adequada deve ser feita antes de o doente mudar para Duzallo.

A escolha da dosagem de Duzallo depende da dose de alopurinol tomada como comprimidos individuais.

A dose recomendada é de um comprimido de Duzallo (200 mg/200 mg ou 300 mg/200 mg) por dia. Esta é também a dose diária máxima de Duzallo (ver secção 4.4).

Os doentes atualmente tratados com doses de alopurinol superiores a 300 mg podem mudar para Duzallo 200 mg/200 mg ou Duzallo 300 mg/200 mg e receber doses complementares de alopurinol equivalentes à dose total de alopurinol tomada antes da mudança para Duzallo.

Os doentes devem ser aconselhados a permanecer bem hidratados.

Os doentes devem ser informados que, no caso de não seguir em estas instruções, o risco de acontecimentos renais pode aumentar (ver secção 4.4).

O nível-alvo de ácido úrico sérico é inferior a 6 mg/dl (360 µmol/l). Em doentes com tofos ou sintomas persistentes, o alvo é inferior a 5 mg/dl (300 µmol/l). As análises do nível-alvo de ácido úrico sérico podem ser realizadas após 4 semanas, de modo a ponderar um eventual ajuste do tratamento consoante este nível-alvo. Há que considerar a necessidade de profilaxia de exacerbação da gota (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos (≥ 65 anos)

Não são necessários ajustes de dose baseados na idade (ver secção 5.2); contudo, os doentes idosos são mais suscetíveis a ter diminuição da função renal (ver recomendações de dose para compromisso renal). A experiência em doentes muito idosos (≥ 75 anos) é limitada.

Compromisso renal

Duzallo é contraindicado em doentes com compromisso renal grave (CLCr inferior a 30 ml/min), com doença renal fase terminal, em doentes em diálise ou em recetores de transplante renal (ver secções 4.3 e 4.4). Com base no seu mecanismo de ação, o lesinurad pode não ser eficaz nestes doentes (ver secção 5.1).

Duzallo deve ser utilizado com precaução em doentes com uma CLCr entre 30 ml/min a 45 ml/min (a experiência com lesinurad em doentes com uma CLCr estimada [eCLCr] inferior a 45 ml/min é limitada).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (classes A e B Child-Pugh) (ver secção 5.2). Duzallo não foi estudado em doentes com compromisso hepático grave, pelo que não podem ser fornecidas recomendações de dose para este medicamento.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Duzallo em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

Duzallo deve ser tomado de manhã com alimentos e água.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Síndrome de lise tumoral ou síndrome de Lesch-Nyhan.

Compromisso renal grave (CLCr inferior a 30 ml/min), doença renal terminal, recetores de transplante renal ou doentes em diálise (ver secção 4.2).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doença cardiovascular pré-existente

Duzallo não é recomendado em doentes com angina instável, insuficiência cardíaca classe III ou IV da *New York Heart Association* (NYHA), hipertensão não controlada ou com um acontecimento recente de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (AVC) ou trombose venosa profunda nos últimos 12 meses, devido a dados insuficientes com lesinurad. Em doentes com uma patologia cardiovascular estável, deve ser avaliada regularmente a relação benefício/risco para cada doente, considerando os benefícios da redução dos níveis de urato *versus* o aumento potencial do risco cardíaco (ver secção 4.8).

Acontecimentos renais

O tratamento com lesinurad 200 mg em combinação com alopurinol foi associado a um aumento da incidência de elevações da creatinina sérica, que estão relacionadas com o aumento da excreção renal de ácido úrico. Após o início do tratamento com Duzallo, podem ocorrer reações adversas relacionadas com a função renal (ver secção 4.8).

A função renal deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento com Duzallo e depois monitorizada periodicamente (p. ex., 4 vezes por ano), com base em critérios clínicos como a função renal basal, depleção de volume, doenças concomitantes ou medicamentos concomitantes. Os doentes com elevações da creatinina sérica superiores a 1,5 vezes o valor anterior ao tratamento devem ser cuidadosamente monitorizados. Duzallo deve ser interrompido se a creatinina sérica ultrapassar o dobro do valor anterior ao tratamento ou no caso de um valor absoluto de creatinina sérica superior a 4,0 mg/dl. O tratamento deve ser interrompido em doentes que notifiquem sintomas que possam indicar nefropatia aguda por ácido úrico, incluindo dor do flanco, náuseas ou vômitos e deve ser imediatamente medida a creatinina sérica. Duzallo não deve ser reiniciado sem que exista outra explicação para as alterações da creatinina sérica.

Efeito do genótipo CYP2C9

Os doentes conhecidos por serem metabolizadores fracos do CYP2C9 devem ser tratados com precaução, dado que o risco potencial de reações adversas renais associadas ao lesinurad pode estar aumentado (ver secções 4.8 e 5.2).

Síndrome de hipersensibilidade, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrose epidérmica tóxica (NET)

As reações de hipersensibilidade ao alopurinol podem manifestar-se de diferentes maneiras, incluindo exantema maculopapular, síndrome de hipersensibilidade a fármacos (também conhecida por DRESS) e SSJ/NET. Não se deve voltar a expor ao tratamento os doentes com síndrome de hipersensibilidade a fármacos e SSJ/NET. Os corticosteroides podem ser benéficos para tratar reações cutâneas de hipersensibilidade.

Duzallo e todas as doses adicionais de alopurinol devem ser imediatamente interrompidos aos primeiros sinais de erupção cutânea induzido por alopurinol ou outros sinais que possam indicar uma reação alérgica, devendo ser prestado tratamento médico adicional, quando necessário.

As reações de hipersensibilidade ao alopurinol podem aumentar em doentes com função renal diminuída tratados com diuréticos (em particular, com diuréticos tiazídicos) e Duzallo simultaneamente (ver secções 4.5 e 4.8).

Alelo HLA-B*5801

O alelo HLA-B*5801 está demonstradamente associado ao risco de desenvolvimento de síndrome de hipersensibilidade a fármacos relacionada com alopurinol e SSJ/NET. A frequência do alelo HLA-B*5801 varia bastante consoante as diferentes etnias: até 20% na população chinesa Han, 8-15% na população tailandesa, cerca de 12% na população coreana e 1-2% em indivíduos de origem japonesa ou europeia. Antes de começar o tratamento com alopurinol, deve ponderar-se realizar o rastreio do alelo HLA-B*5801 em subgrupos de doentes em que se sabe que a prevalência deste alelo é elevada. Além disso, a insuficiência renal crónica pode aumentar ainda mais o risco nestes doentes. Caso não esteja disponível a determinação do genótipo de HLA-B*5801 nos doentes de ascendência chinesa Han, tailandesa ou coreana, os benefícios devem ser cuidadosamente ponderados e considerados superiores aos eventuais riscos acrescidos antes de se iniciar a terapêutica. A utilização da determinação do genótipo não está estabelecida noutras populações de doentes. Se o doente for portador conhecido de HLA-B*5801, sobretudo se é de ascendência chinesa Han, tailandesa ou coreana, o alopurinol não deve ser iniciado, a não ser que não existam outras opções terapêuticas razoáveis e se creia que os benefícios excedem o risco. É necessário vigiar com mais atenção o eventual aparecimento de sinais de síndrome de hipersensibilidade ou SSJ/NET, devendo ser o doente informado da necessidade de suspender imediatamente o tratamento ao surgirem os primeiros sintomas.

É possível a ocorrência de SSJ/NET em doentes com resultados negativos para HLA-B*5801, independentemente da sua etnia.

Ataques agudos de gota (exacerbações de gota)

Podem ocorrer exacerbações de gota após o início da terapêutica com Duzallo. Isto deve-se à redução dos níveis de ácido úrico sérico, resultando na mobilização do urato dos depósitos tecidulares. É necessário considerar a profilaxia de exacerbação da gota (ver secção 4.2).

Duzallo não necessita de ser interrompido devido a uma exacerbação de gota. A exacerbação de gota deve ser simultaneamente tratada, de forma adequada a cada doente. O tratamento contínuo com Duzallo diminui a frequência das exacerbações de gota.

Impacto dos cálculos renais de ácido úrico

A terapêutica adequada com alopurinol provoca a dissolução de grandes cálculos renais de ácido úrico, resultando numa possibilidade remota de impacto no uréter.

Anomalias da tireoide

Num estudo de extensão aberto e de longa duração, foram observados valores aumentados de tirotrófina (TSH > 5,5 µUI/ml) em doentes sob tratamento de longa duração com alopurinol (5,8%). É necessária precaução quando se utiliza alopurinol em doentes com alteração da função tiroideia.

Interações clinicamente relevantes com outros medicamentos

Substratos CYP3A

O lesinurad é um indutor ligeiro a moderado do CYP3A (ver secção 4.5). Deve esperar-se um efeito indutor de lesinurad após 2 a 3 semanas de administração concomitante e contínua de Duzallo. Recomenda-se monitorização adicional dos lípidos e tensão arterial em doentes a utilizar medicamentos que sejam substratos sensíveis do CYP3A como alguns medicamentos antilipidémicos (como a lovastatina ou sinvastatina) ou medicamentos anti-hipertensores (como a amlodipina, felodipina ou nisoldipina), dado que a sua eficácia pode ser reduzida (ver secção 4.5).

Contraceptivos hormonais

Os contraceptivos hormonais, incluindo as formas orais, injetáveis, transdérmicas ou implantáveis, podem não ser fiáveis quando Duzallo é administrado concomitantemente. As doentes em idade fértil a tomar Duzallo devem utilizar métodos adicionais de contraceção e não confiar na contraceção hormonal em monoterapia (ver secções 4.5 e 4.6).

Intolerância à lactose

Duzallo contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não é recomendada a utilização concomitante com:

Salicilatos e substâncias ativas uricosúricas não seletivas, tais como probenecida

Os salicilatos, em doses superiores a 325 mg por dia, podem diminuir a atividade do lesinurad de redução do ácido úrico sérico e não devem ser administrados concomitantemente com Duzallo. Não existem restrições para doses de salicilatos iguais ou inferiores a 325 mg por dia (i.e. para proteção cardiovascular).

Em estudos clínicos controlados com placebo foi observada redução consistente de ácido úrico sérico em doentes a receber ácido acetilsalicílico em doses baixas em associação com alopurinol ou febuxostate.

O oxipurinol, o metabólito principal do alopurinol é, por si próprio, terapeuticamente ativo, sendo excretado pelos rins de forma semelhante ao urato.

Por conseguinte, os medicamentos com conhecida atividade uricosúrica não seletiva, como a probenecida ou doses elevadas de salicilatos, podem acelerar a excreção de oxipurinol. Isto pode diminuir a atividade terapêutica de Duzallo, que contém a substância ativa alopurinol, mas a relevância necessita de ser avaliada em cada caso.

Ampicilina/amoxicilina

Há relatos de um aumento da frequência de erupção cutânea em doentes que recebem tratamento com ampicilina ou amoxicilina em simultâneo com alopurinol em comparação com os doentes que não estão a receber tratamento com ambos os medicamentos. A causa da associação relatada não foi verificada. Contudo, recomenda-se que, nos doentes tratados com Duzallo, que contém a substância ativa alopurinol, seja utilizada uma alternativa à ampicilina ou à amoxicilina, quando disponível.

Didanosina

Em voluntários saudáveis e doentes com VIH tratados com didanosina, os valores da concentração plasmática máxima de didanosina ($C_{m\acute{a}x}$) e da área sob a curva (AUC) duplicaram aproximadamente com o tratamento concomitante com alopurinol (300 mg por dia), sem afetar a semivida terminal.

Geralmente, não se recomenda a administração concomitante destas duas substâncias ativas. Caso a utilização concomitante seja inevitável, pode ser necessário reduzir a dose da didanosina, e os doentes devem ser monitorizados atentamente.

Inibidores da époxi-hidrolase (p. ex., ácido valpróico, valpromida)

Os inibidores da époxi hidrolase microsossomal (EHm) (p.ex., ácido valpróico, valpromida) podem interferir com o metabolismo de lesinurad. Duzallo não deve ser administrado com inibidores da EHm.

Utilização concomitante que necessita de ser tomada em consideração:

Diuréticos

Foi notificado um aumento do risco da hipersensibilidade quando o alopurinol é administrado com diuréticos, em particular os tiazídicos, sobretudo em caso de compromisso renal (ver secção 4.4 e secção 5.1).

Inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA)

A utilização concomitante de alopurinol e IECA pode levar ao aumento do risco de hipersensibilidade, sobretudo em caso de compromisso renal pré-existente.

6-mercaptopurina e azatioprina

As concentrações séricas de 6-mercaptopurina e azatioprina podem atingir valores tóxicos, se não se reduzir a dose. Os doentes que tomam Duzallo (que contém a substância ativa alopurinol) e 6-mercaptopurina ou azatioprina, têm de reduzir a dose para 25% da dose prevista destas duas substâncias ativas. Os doentes devem ser monitorizados de perto para verificar a resposta terapêutica e o aparecimento de toxicidade.

Citostáticos

Com a administração de alopurinol e citostáticos (p. ex., ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazona ou agentes alquilantes), as discrasias sanguíneas ocorrem com mais frequência do que quando estas substâncias ativas são administradas em monoterapia. Por conseguinte, deve monitorizar-se periodicamente a contagem sanguínea.

Vidarabina (adenina arabinosídeo)

Os dados sugerem que a semivida plasmática da adenina arabinosídeo aumenta na presença de alopurinol, pelo que, quando se administram concomitantemente as duas substâncias ativas, é necessária vigilância adicional para reconhecer efeitos tóxicos aumentados.

Substratos CYP3A

A indução ligeira a moderada do CYP3A pelo lesinurad pode reduzir as exposições plasmáticas dos medicamentos administrados concomitantemente que sejam substratos sensíveis do CYP3A. Em estudos de interação realizados em indivíduos saudáveis com lesinurad e substratos CYP3A, o lesinurad reduziu as concentrações plasmáticas de sildenafil e amlodipina. Os inibidores da HMG-CoA redutase que são substratos sensíveis do CYP3A podem interagir com lesinurad. Nos ensaios clínicos principais, uma proporção maior de doentes a utilizar medicamentos antilipídicos ou anti-hipertensores que eram substratos CYP3A teve de alterar a medicação concomitante quando tratados com lesinurad 200 mg em associação com um inibidor da xantina oxidase, comparativamente a doentes tratados com placebo em associação com um inibidor da xantina oxidase (35% versus 28%, respetivamente). Deve ser considerada a possibilidade de redução da eficácia de medicamentos tomados concomitantemente que sejam substratos CYP3A e a sua eficácia (p.ex. tensão arterial e níveis de colesterol) deve ser monitorizada (ver secção 4.4).

Ciclosporina

O alopurinol pode aumentar a concentração plasmática de ciclosporina quando é administrada concomitantemente. É de considerar a possibilidade de um aumento da ocorrência de reações adversas específicas da ciclosporina. A indução ligeira a moderada do CYP3A pelo lesinurad administrado concomitantemente pode reduzir ou acabar por reverter este efeito. Contudo, não existem dados disponíveis.

Nos doentes transplantados, deve medir-se frequentemente os valores de ciclosporina e, se necessário, ajustar a sua dosagem, em particular durante a introdução ou a retirada de Duzallo.

Contracetivos hormonais

O lesinurad é um indutor ligeiro a moderado do CYP3A e, portanto, pode baixar as concentrações plasmáticas de alguns contracetivos hormonais, diminuindo assim a efetividade contracetiva (ver secções 4.4 e 4.6).

Substratos CYP2B6

Com base nos dados *in vitro*, o lesinurad pode ser um indutor ligeiro do CYP2B6 mas esta interação não foi estudada clinicamente. Assim, recomenda-se que os doentes sejam monitorizados para verificar a redução da eficácia de substratos do CYP2B6 (p. ex., bupropiom, efavirenz) quando administrados concomitantemente com lesinurad.

Com base em estudos de interação em indivíduos saudáveis ou doentes com gota, o lesinurad não apresenta interações clinicamente significativas com AINEs (naproxeno e indometacina) ou com colquicina.

Teofilina

Há relatos da inibição do metabolismo da teofilina pelo alopurinol. O mecanismo de interação pode ser explicado pelo facto de, em seres humanos, a xantina oxidase estar envolvida na biotransformação da teofilina. Os valores de teofilina devem ser monitorizados nos doentes sob terapêutica com Duzallo.

Cloropropamida

Se Duzallo, que contém a substância ativa alopurinol, for administrado concomitantemente com cloropropamida, em doentes com função renal deficiente, pode existir um risco aumentado de prolongamento da atividade hipoglicémica.

Inibidores e indutores do CYP2C9

A exposição ao lesinurad aumenta quando é administrado concomitantemente com inibidores do CYP2C9. O fluconazol, um inibidor moderado do CYP2C9, aumentou a AUC (56%) e a $C_{máx}$ (38%) de lesinurad, bem como a quantidade de lesinurad excretado inalterado na urina. É previsível que outros inibidores moderados do CYP2C9, como a amiodarona, afetem também na mesma medida a farmacocinética de lesinurad. Por essa razão, recomenda-se a utilização de Duzallo com precaução em doentes que estejam a tomar inibidores moderados do CYP2C9. Espera-se que a exposição ao lesinurad diminua quando é administrado concomitantemente com indutores do CYP2C9 (p.ex., carbamazepina, um indutor moderado do CYP2C9). Monitorizar a ocorrência de diminuição da eficácia quando Duzallo é administrado concomitantemente com um indutor do CYP2C9.

Anticoagulantes cumarínicos

Observou-se uma interação entre o alopurinol e anticoagulantes cumarínicos em condições experimentais. A relevância clínica não é clara. Deve ter-se em conta uma possível interação quando doentes que tomam anticoagulantes orais são tratados com Duzallo. Todos os doentes que tomam anticoagulantes cumarínicos têm de ser cuidadosamente monitorizados.

Hidróxido de alumínio

Se o hidróxido de alumínio for tomado concomitantemente, o efeito dos medicamentos que contêm alopurinol pode ser diminuído. Em caso de utilização concomitante, deve fazer-se um intervalo de pelo menos 3 horas entre as tomas destes medicamentos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados relativos à utilização de lesinurad em mulheres grávidas e a quantidade de dados sobre a utilização de alopurinol em mulheres grávidas é limitada.

Os estudos realizados em animais com lesinurad não indicam efeitos nocivos diretos ou indiretos.

Os estudos realizados com alopurinol são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Como medida preventiva, é preferível evitar a utilização de Duzallo durante a gravidez. As doentes do sexo feminino em idade fértil não devem confiar na contraceção hormonal isolada (incluindo as formas orais, injetáveis, transdérmicas e implantáveis) quando tomam Duzallo (ver secções 4.4 e 4.5).

Amamentação

O alopurinol e o seu metabolito oxipurinol são excretados no leite humano. Duzallo não é recomendado durante a amamentação.

Fertilidade

O efeito de lesinurad e de alopurinol na fertilidade não foi estudado em seres humanos.

Em ratos fêmea e macho, não se verificou qualquer efeito no acasalamento ou na fertilidade com a utilização de lesinurad.

Estudos da reprodução realizados com alopurinol em ratos e coelhos, com dosagens até vinte vezes a dosagem humana habitual, concluíram que a fertilidade não foi afetada.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de lesinurad sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, dado que há relatos de reações adversas como sonolência, vertigens e ataxia nos doentes tratados com alopurinol (ver secção 4.8), os doentes devem ter cuidado antes de conduzir, utilizar máquinas ou participar em atividades perigosas até estarem razoavelmente seguros de que Duzallo não afeta adversamente a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança de lesinurad 200 mg foi avaliada nos ensaios clínicos de terapêutica combinada de Fase III (incluindo estudos de extensão). As reações adversas relatadas com mais frequência durante o tratamento com lesinurad 200 mg são gripe, doença de refluxo gastroesofágico, cefaleia e creatininemia aumentada. As reações adversas graves de insuficiência renal, compromisso renal e nefrolitíase foram pouco frequentes (menos de 1 caso em cada 100 doentes) (ver Tabela 1). Nos ensaios clínicos, a maioria das reações adversas foram de intensidade ligeira ou moderada e resolvidas sem interromper o tratamento com lesinurad. A reação adversa mais frequente que originou a interrupção de lesinurad foi a creatininemia aumentada (frequência 0,8%).

No caso do alopurinol, a incidência de efeitos indesejáveis pode variar consoante a dosagem recebida e ainda quando administrado em combinação com outros medicamentos.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas são classificadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos e frequência. As categorias de frequência são definidas de acordo com as seguintes convenções: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) e muito raros ($< 1/10.000$).

A Tabela 1 descreve as reações adversas identificadas em estudos clínicos realizados com doentes a tomar lesinurad 200 mg uma vez por dia em associação com alopurinol e as reações adversas que estão estabelecidas para a monoterapia com alopurinol.

Tabela 1 Reações adversas por Classes de Sistemas de Órgãos e frequência

Classificação do Sistema de Órgãos	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Muito Raros
<i>Infeções e infestações</i>	Gripe			Furúnculo
<i>Neoplasias benignas malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)</i>				Linfoma das células T angioimunoblásticas
<i>Doenças do sangue e do sistema linfático</i>				Agranulocitose*, anemia aplástica*, trombocitopenia*
<i>Doenças do sistema imunitário</i>		Hipersensibilidade**		
<i>Doenças do metabolismo e da nutrição</i>		Desidratação		Diabetes mellitus, hiperlipidemia
<i>Perturbações do foro psiquiátrico</i>				Depressão
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Cefaleia			Coma, paralisia, ataxia, neuropatia, parestesia, sonolência, disgeusia
<i>Afeções oculares</i>				Cataratas, perturbações da visão (insuficiência visual, visão turva), maculopatia
<i>Afeções do ouvido e do labirinto</i>				Vertigens
<i>Cardiopatias</i>				Angina de peito, bradicardia
<i>Vasculopatias</i>				Hipertensão
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Doença de refluxo gastroesofágico	Náuseas, vômitos e diarreia		Hematemese recorrente, esteatorreia, estomatite, alterações da frequência das evacuações
<i>Afeções hepatobiliares</i>		Anomalias dos testes da função hepática	Hepatite	

Classificação do Sistema de Órgãos	Frequentes	Pouco Frequentes	Raros	Muito Raros
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Erupção cutânea			Síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica, angioedema, erupção medicamentosa, alopecia, alterações da cor capilar
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>				Mialgia
<i>Doenças renais e urinárias</i>		Insuficiência renal***, compromisso renal, nefrolitíase	Urolitíase	Hematuria, azotemia
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>				Infertilidade masculina, disfunção erétil, ginecomastia
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>				Edema, mal-estar geral, astenia
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	Tirotropina no sangue aumentada* ***, creatininemia aumentada			

* Há relatos muito raros de trombocitopenia, agranulocitose e anemia aplástica, particularmente em indivíduos com compromisso da função renal e/ou hepática

** Fotodermatose, reação de fotossensibilidade, dermatite alérgica, prurido e urticária.

*** Inclui os termos: insuficiência renal, insuficiência renal crónica e insuficiência renal aguda.

**** A ocorrência de um aumento da hormona estimulante da tiroide (TSH) em estudos relevantes não registou qualquer impacto nos níveis de T4 livres ou revelou níveis de TSH indicativos de hipotiroidismo subclínico.

Descrição das reações adversas selecionadas

Acontecimentos renais

Duzallo, que contém lesinurad como substância ativa, origina um aumento da excreção renal de ácido úrico, o que pode levar a aumentos transitórios da creatinina sérica, reações adversas renais e cálculos renais (ver secção 5.1).

Segurança cardiovascular

Não se verificou qualquer aumento da incidência de acontecimentos adversos cardiovasculares *major* (MACE) confirmados nos estudos clínicos de terapêutica combinada, controlados com placebo, aleatorizados em dupla ocultação (CLEAR1 e CLEAR2) (ver secção 5.1).

Hipersensibilidade

Durante o programa clínico de lesinurad foram notificados casos raros de hipersensibilidade (fotodermatose, reação de fotossensibilidade, dermatite alérgica, prurido e urticária). Nenhum deles foi grave ou exigiu hospitalização.

Doenças do sistema imunitário

As reações de hipersensibilidade podem incluir febre, reação cutânea, arrepios e artralgia. Uma perturbação da hipersensibilidade multi-órgãos retardada (conhecida por síndrome de hipersensibilidade a fármacos ou DRESS) com febre, erupções cutâneas, vasculite, linfadenopatia, pseudolinfoma, artralgia, leucopenia, eosinofilia, hepatoesplenomegalia, valores anormais da função hepática e síndrome de desaparecimento dos canais biliares (destruição e desaparecimento dos canais biliares intra-hepáticos) que ocorre em várias combinações. Podem também ser afetados outros órgãos (p. ex., o fígado, os pulmões, os rins, o pâncreas, o miocárdio e o cólon). Se estas reações ocorrerem, seja a que altura for do tratamento, Duzallo deve ser interrompido imediatamente e permanentemente. Não se deve voltar a expor ao tratamento os doentes com síndrome de hipersensibilidade a fármacos. Nos casos em que ocorreram reações de hipersensibilidade generalizadas, habitualmente existiam também afeções renais e/ou hepáticas, sobretudo nos casos fatais.

Reações cutâneas

As reações cutâneas são as reações mais frequentes e podem ocorrer a qualquer altura do tratamento. Estas podem ser pruríticas, maculopapulares, por vezes escamosas, por vezes purpúricas e raramente exfoliativas, como SSJ/NET. O risco mais elevado de SSJ e NET ou outras reações de hipersensibilidade graves verificam-se nas primeiras semanas de tratamento. Não se deve voltar a expor ao tratamento os doentes com SSJ/NET.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Lesinurad

Não existe tratamento específico no caso de uma sobredosagem, e os sintomas de sobredosagem não estão estabelecidos.

Alopurinol

Com base na literatura e após a ingestão de uma dose única de 20 g de alopurinol, ocorreram sintomas tais como náuseas, vômitos, diarreia e tonturas num doente. Noutro doente, a toma de 22,5 g de alopurinol não provocou reações adversas. Não se conhece antídoto específico.

Em caso de suspeita de sobredosagem, os doentes devem ser submetidos a tratamento sintomático e de suporte, incluindo hidratação adequada. No caso da administração concomitante com azatioprina ou 6-mercaptopurina, estão indicadas medidas de redução da absorção ou de aumento da eliminação, tais como a hemodiálise (a hemodiálise pode ser considerada em doentes com compromisso renal ou hepático grave).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Preparações antigota, preparações que inibem a produção de ácido úrico.
Código ATC: M04AA51

Mecanismo de ação

Duzallo contém lesinurad e alopurinol, duas substâncias ativas anti-hiperuricêmicas com mecanismos de ação complementares.

O lesinurad é um inibidor seletivo da reabsorção de ácido úrico que inibe o transportador de ácido úrico URAT1. O URAT1 é responsável pela maioria da reabsorção de ácido úrico filtrado no lúmen tubular renal. Pela inibição do URAT1, o lesinurad aumenta a excreção de ácido úrico e, conseqüentemente, diminui o ácido úrico sérico (AUs). O lesinurad também inibe o OAT4, um transportador de ácido úrico envolvido na hiperuricemia induzida por diuréticos.

O lesinurad, quando combinado com um inibidor da xantina oxidase, aumenta a excreção de ácido úrico e diminui a sua produção, o que dá lugar a uma redução maior do AUs.

O alopurinol é um inibidor da xantina oxidase. O alopurinol e o seu metabólito principal, o oxipurinol, reduzem o nível de ácido úrico no plasma e na urina através da inibição da xantina oxidase, a enzima que catalisa a oxidação da hipoxantina em xantina e da xantina em ácido úrico. Além da inibição do catabolismo das purinas em alguns doentes hiperuricêmicos, embora não em todos, a biossíntese *de novo* de purinas é reduzida através da inibição por retroação da hipoxantina-guanina fosforribosiltransferase. Outros metabólitos do alopurinol incluem o alopurinol ribósido e o oxipurinol-7-ribósido.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de lesinurad 200 mg administrado uma vez por dia foi avaliada em dois estudos clínicos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação e controlados com placebo, em 812 doentes adultos (11% destes doentes eram idosos, ≥ 65 anos de idade) com hiperuricemia e gota, em associação com alopurinol (CLEAR1 e CLEAR2). Ambos os estudos tiveram uma duração de 12 meses e os doentes receberam tratamento profilático para as exacerbações de gota com colchicina ou AINEs durante os primeiros 5 meses de tratamento com lesinurad.

Duzallo em doentes com respostas inadequadas

Nos estudos CLEAR1 e CLEAR2, os doentes com gota que recebiam tratamento com uma dose estável de alopurinol de pelo menos 300 mg (ou 200 mg para doentes com compromisso renal moderado) apresentaram níveis de ácido úrico sérico superiores a 6,5 mg/dl e comunicaram pelo menos 2 exacerbações de gota nos últimos 12 meses. Em ambos os estudos, 61% dos doentes tinham compromisso renal ligeiro ou moderado e 19% tinham tofos no início. Os doentes continuaram com a sua dose de alopurinol e foram aleatorizados de 1:1:1 para receberem lesinurad 200 mg, lesinurad 400 mg ou placebo uma vez por dia.

O objetivo primário de eficácia em ambos os estudos CLEAR1 e CLEAR2 foi a proporção de doentes que alcançaram um nível-alvo de ácido úrico sérico inferior a 6 mg/dl ao Mês 6. Em ambos os estudos, significativamente mais doentes tratados com lesinurad 200 mg em associação com alopurinol ≥ 300 mg/dia (≥ 200 mg/dia em participantes com compromisso renal moderado) alcançaram os níveis-alvo de ácido úrico sérico inferiores a 6 mg/dl ao Mês 6 e ao Mês 12, comparativamente a doentes que receberam placebo em combinação com alopurinol (ver Tabela 3).

A estabilidade da resposta mantida foi demonstrada, com uma maior proporção de doentes tratados com lesinurad 200 mg em associação com alopurinol atingindo os níveis-alvo de ácido úrico sérico a

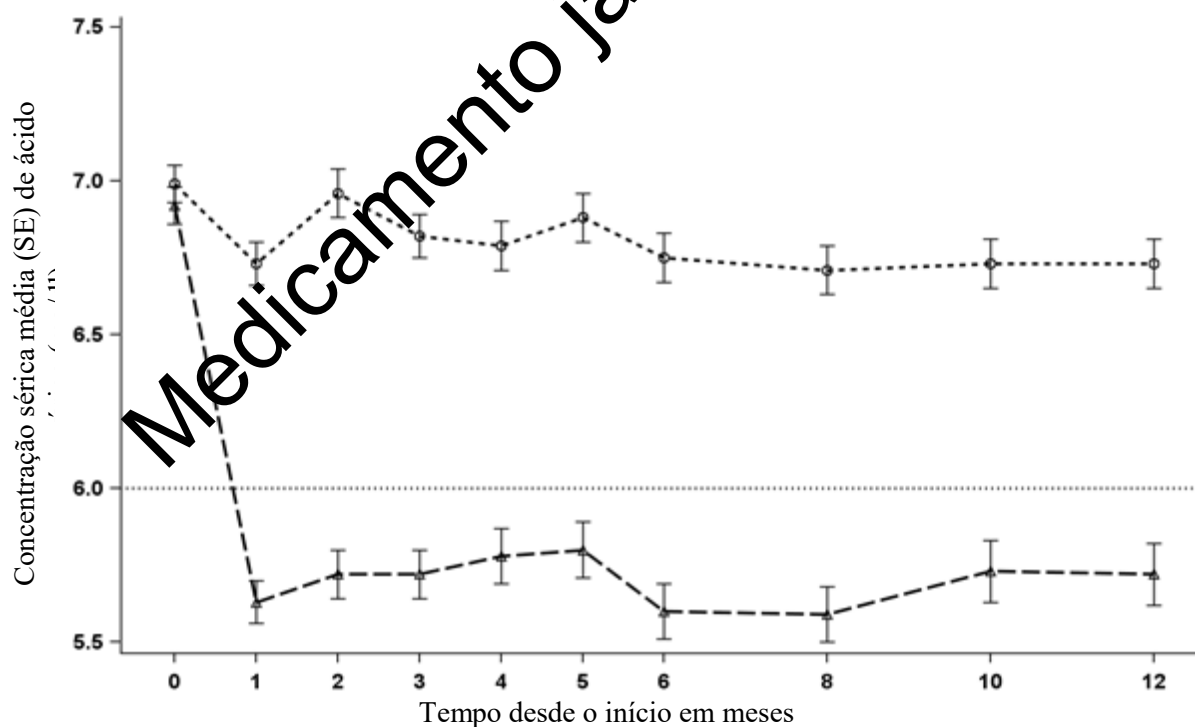
cada visita durante 3 meses consecutivos (Meses 4, 5, e 6), comparativamente aos doentes tratados com placebo em associação com alopurinol (ver Tabela 3).

Tabela 3 Proporção de doentes que alcançaram os níveis-alvo de ácido úrico sérico (< 6 mg/dl) com lesinurad em combinação com alopurinol – Dados agrupados dos estudos CLEAR1 e CLEAR2

	Proporção de doentes que alcançaram o nível-alvo de ácido úrico sérico (< 6,0 mg/dl) N (%)		Diferença na proporção (IC 95%)
Momento de avaliação	Placebo + alopurinol N= 407	Lesinurad 200 mg + alopurinol N= 405	Lesinurad 200 mg vs. placebo
Meses 4, 5, 6	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21; 0,31)
Mês 6	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23; 0,36)
Mês 12	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18; 0,31)

Quando lesinurad foi adicionado ao alopurinol, originou uma redução dos níveis médios de ácido úrico sérico, em comparação com placebo, que foi mantida a longo prazo nos doentes que continuaram o tratamento (ver Figura 1).

Figura 1 Níveis médios de ácido úrico sérico em estudos clínicos agrupados com lesinurad em associação com alopurinol em doentes com resposta inadequada (AUs ≥ 6 mg/dl) ao alopurinol em monoterapia



Grupo de tratamento: --o-- Placebo + Alopurinol, --Δ-- Lesinurad 200 mg + Alopurinol

Em cada estudo, uma proporção maior de doentes tratados com lesinurad 200 mg em associação com alopurinol, comparativamente aos doentes tratados com placebo em associação com alopurinol, atingiu um nível de ácido úrico sérico inferior a 5 mg/dl no Mês 6 (CLEAR1: 29% versus 10%; CLEAR2: 35% versus 5%).

Objetivo primário em doentes com compromisso renal

Tal como na população geral, a proporção de doentes com compromisso renal ligeiro a moderado (eCLCr 30-89 ml/min) que alcançou os níveis-alvo de ácido úrico sérico do Mês 6 foi de 56% para lesinurad 200 mg *versus* 29% para placebo, quando associados com alopurinol em doses de 200 mg a 900 mg.

Resultados clínicos – exacerbações de gota que requerem tratamento

Nos últimos 6 meses dos ensaios aleatorizados (uma vez interrompida a profilaxia de exacerbação de gota), as taxas de exacerbação de gota que necessitaram de tratamento foram baixas e comparáveis ao placebo com uma mediana das pontuações de 0. Nos ensaios abertos de extensão a longo prazo, as taxas de exacerbação de gota que necessitaram tratamento diminuíram ainda mais em 60% dos indivíduos que participaram nos estudos de extensão e continuaram o tratamento com lesinurad 200 mg em associação com alopurinol ou febuxostate ao longo de um ano adicional de tratamento.

Resultados clínicos - utilização concomitante de tiazídicos

Em estudos clínicos controlados com placebo foi observada redução consistente do ácido úrico sérico em doentes a receber tratamento com diuréticos tiazídicos em associação com alopurinol.

Resultados clínicos - acontecimentos renais

Em dois ensaios de 12 meses, controlados com placebo, de lesinurad em associação com alopurinol *versus* alopurinol isolado (placebo), as elevações dos níveis de creatinina sérica entre 1,5-2 vezes acima da linha basal ocorreram em 4,4% dos doentes a tomar lesinurad 200 mg e 2,2% com placebo; as elevações dos níveis de creatinemia 2 vezes ou mais acima da linha basal ocorreram em 1,5% dos doentes a tomar lesinurad 200 mg e em 0% dos doentes com placebo. Em geral, estas elevações da creatinina sérica resolveram-se, na sua maioria, sem interrupção do tratamento. Foram notificadas reações adversas renais em doentes tratados com lesinurad 200 mg (4,9%) comparativamente ao placebo (4,2%), resultando na interrupção do tratamento em 1,0% em ambos os esquemas de tratamento (ver secção 4.4).

A reação adversa renal mais frequente foi creatinemia aumentada (3,7% com lesinurad 200 mg comparativamente a 2,2% com placebo). Em doentes com compromisso renal moderado, a incidência de reações adversas renais foi semelhante em todos os grupos de tratamento: lesinurad 200 mg (13,4%) e placebo (12,5%). Reações adversas renais graves, p.ex. insuficiência renal aguda e compromisso renal foram notificadas em doentes tratados com placebo (0,2%) e em nenhum doente tratado com lesinurad 200 mg.

Os dados dos estudos de extensão a longo prazo até 52 meses revelaram um perfil de segurança renal consistente com o observado em estudos controlados com placebo.

Nos estudos de 12 meses com lesinurad em associação com alopurinol, foi permitida a entrada de doentes com antecedentes de cálculos renais. Nestes estudos, as reações adversas de cálculos renais (sendo nefrolitose a mais frequente) foram relatadas em doentes tratados com lesinurad 200 mg (0,5%) e com placebo (1,2%).

Resultados clínicos - segurança cardiovascular

Nos estudos clínicos de terapêutica combinada, controlados com placebo, aleatorizados em dupla ocultação, a incidência de doentes com acontecimentos adversos cardiovasculares *major* observados (MACE; morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal e AVC não fatal) por 100 doentes-anos de exposição foi de 0,60 (intervalo de confiança de 95% (IC). 0,15; 2,41) com placebo e 0,61 (intervalo de confiança de 95% 0,15; 2,43) com lesinurad 200 mg, quando utilizado em combinação com alopurinol (CLEAR1 e CLEAR2). Não foi comprovada qualquer relação causal com lesinurad. Nos mesmos estudos, todos os doentes com MACE tratados com lesinurad 200 mg tinham antecedentes de insuficiência cardíaca, AVC ou enfarte do miocárdio. Uma análise *post-hoc* num subgrupo de doentes com risco cardiovascular basal elevado (definido por acidente isquémico transitório, angina de peito, insuficiência cardíaca, enfarte do miocárdio, doença vascular periférica e/ou AVC) mostrou que a incidência de MACE foi de 0/39 com placebo e de 2/43 com lesinurad 200 mg.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Duzallo em todos os subgrupos da população pediátrica para a prevenção e tratamento de hiperuricemia (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Lesinurad

A biodisponibilidade absoluta de lesinurad é aproximadamente de 100%. Após administração oral, o lesinurad é rapidamente absorvido. A administração de Duzallo com uma refeição rica em lípidos/rica em calorias não afetou a AUC de lesinurad, enquanto a $C_{\text{máx}}$ diminuiu em 46% e a $T_{\text{máx}}$ aumentou de 2 para 4,5 horas, quando comparada com a administração em jejum.

Nos ensaios clínicos, lesinurad foi administrado com alimentos, uma vez que a redução do ácido úrico sérico melhorava nessas condições (ver secção 4.2).

Lesinurad é administrado como mistura 50:50 de atropisómeros de lesinurad. A AUC(0-24) da razão do atropisómero 1 para atropisómero 2 foi de 44:56 porque o atropisómero 1 sofre uma metabolização mais extensiva do que o atropisómero 2, provocando uma exposição plasmática do atropisómero 1 inferior à do atropisómero 2.

Alopurinol

O alopurinol é rapidamente absorvido do tubo digestivo e está descrito que a sua semivida plasmática é de cerca de uma hora.

A administração de Duzallo com uma refeição rica em lípidos/rica em calorias não afetou a AUC de alopurinol, enquanto a $C_{\text{máx}}$ diminuiu em 18% e a $T_{\text{máx}}$ aumentou de 1,25 para 3 horas, comparando com a administração em jejum. A AUC e a $C_{\text{máx}}$ de oxipurinol não foram afetadas pelos alimentos.

Distribuição

Lesinurad

O lesinurad liga-se extensivamente (mais de 98%) às proteínas plasmáticas, maioritariamente à albumina. A ligação às proteínas plasmáticas não é significativamente alterada em doentes com compromisso renal ou hepático. O volume de distribuição médio de lesinurad em estado estacionário foi aproximadamente 20 l após administração intravenosa. Os quocientes médios plasma/sangue da AUC e da $C_{\text{máx}}$ de lesinurad foram aproximadamente 1,8, indicando que não penetrou ou efetuou partição extensiva para os eritrócitos.

Alopurinol

A ligação de alopurinol às proteínas plasmáticas é negligenciável, pelo que é pouco provável que variações de ligação a proteínas afetem significativamente a depuração. O volume de distribuição aparente do alopurinol é de aproximadamente 1,6 litro/kg, o que sugere uma absorção pelos tecidos relativamente extensa. Não estão descritas as concentrações tecidulares de alopurinol em seres humanos, mas é provável que o alopurinol e o oxipurinol estejam presentes em maiores concentrações no fígado e na mucosa intestinal, onde a atividade da xantina oxidase é elevada.

Biotransformação

Lesinurad

O lesinurad sofre metabolismo oxidativo principalmente via citocromo P450 (CYP) 2C9 para o metabolito intermédio M3c (não detetado *in vivo*) e é subsequentemente metabolizado pela epóxido-hidrolase microsossomal (EHm) no metabolito M4; existe uma contribuição mínima do CYP1A1, CYP2C19 e CYP3A no metabolismo do lesinurad. O atropisómero 1 é extensivamente metabolizado pelo CYP2C9 enquanto que o atropisómero 2 sofre uma metabolização mínima tanto pelo CYP2C9 como pelo CYP3A4. Não se sabe se os metabolitos contribuem para os efeitos redutores de ácido úrico de lesinurad.

Alopurinol

O principal metabolito do alopurinol é o oxipurinol. Outros metabolitos do alopurinol incluem o alopurinol ribósido e o oxipurinol-7-ribósido.

Eliminação

Lesinurad

A depuração renal é 25,6 ml/min (coeficiente de variação CV= 56%). O lesinurad liga-se extensivamente às proteínas e a depuração renal é elevada (em comparação com a taxa de filtração glomerular humana típica), indicando que a excreção ativa desempenha um papel importante na excreção renal do lesinurad. Nos 7 dias após uma toma única de lesinurad marcado radioativamente, 63% da dose radioativa administrada foi recuperada na urina e 32% da dose radioativa administrada foi recuperada nas fezes. A maioria da radioatividade recuperada na urina (> 60% da dose) ocorreu nas primeiras 24 horas. O lesinurad inalterado na urina representou aproximadamente 30% da dose. A semivida ($t_{1/2}$) de eliminação de lesinurad foi de aproximadamente 5 horas após uma dose única. Após múltiplas doses, não há acumulação de lesinurad.

Alopurinol

Aproximadamente 20% do alopurinol ingerido é excretado nas fezes. A eliminação do alopurinol dá-se sobretudo por conversão metabólica em oxipurinol através da xantina oxidase e da aldeído oxidase, sendo menos de 10% da substância ativa inalterada excretada na urina. O alopurinol tem uma semivida plasmática de 0,5 a 1,5 horas.

O oxipurinol é um inibidor da xantina oxidase menos potente do que o alopurinol, mas a semivida plasmática do oxipurinol é muito mais prolongada. As estimativas variam de 13 a 30 horas no homem. Por conseguinte, a inibição efetiva da xantina oxidase mantém-se durante um período de 24 horas com uma dose diária única de alopurinol. Os doentes com função renal normal acumulam oxipurinol gradualmente, até atingirem a concentração plasmática de oxipurinol em estado de equilíbrio. Estes doentes a tomarem 300 mg de alopurinol por dia apresentam geralmente concentrações plasmáticas de oxipurinol de 5 a 10 mg/litro.

O oxipurinol é eliminado inalterado na urina, mas apresenta uma semivida de eliminação longa por sofrer reabsorção tubular. Os valores relatados da semivida de eliminação variam de 13,6 a 29 horas. A grande discrepância entre estes valores pode ser explicada por variações no desenho do estudo e/ou depuração da creatinina nos doentes.

Linearidade/não linearidade

Após múltiplas administrações de lesinurad uma vez por dia, não houve evidência de alterações dependentes do tempo nas propriedades farmacocinéticas, conservando-se a proporcionalidade da dose.

Avaliação de interações *in vitro*

O lesinurad é maioritariamente metabolizado pelo CYP2C9 e EHm, e em menor extensão pelo CYP1A1, CYP2C19 e CYP3A. *In vitro*, o lesinurad é um inibidor do CYP2C8, mas não do CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 e EHm. Adicionalmente, *in vitro*, o lesinurad é um indutor do CYP2B6 e CYP3A através do recetor constitutivo de androstano (CAR)/recetor de pregnano X (PXR). *In vivo*, o lesinurad não é nem um inibidor nem um indutor do CYP2C9 e 2C8, mas sim um indutor ligeiro a moderado do CYP3A. *In vivo*, o CYP2B6 não foi estudado.

O lesinurad é um substrato do OATP1B1, OAT1, OAT3 e OCT1. *In vitro*, em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes, o lesinurad é um inibidor do OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 e OCT1. Contudo, a atividade *in vivo* do OATP1B1, OAT1, OAT3 e OCT1 não foi afetada pelo lesinurad. O lesinurad não é um inibidor *in vitro*, da glicoproteína-P, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K e BSEP.

Populações especiais

Compromisso renal

Lesinurad

Os dados clínicos da análise farmacocinética populacional em doentes com gota tratados até 12 meses estimam aumentos na exposição de lesinurad de aproximadamente 12%, 61% e 65% em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, respetivamente, comparativamente a doentes com função renal normal.

Após a administração de uma dose única de lesinurad a indivíduos com compromisso renal, comparativamente a indivíduos com função renal normal, a C_{\max} e a AUC de lesinurad foram, respetivamente, 36% e 30% superiores (200 mg) em doentes com compromisso renal ligeiro (eCLCr de 60 a 89 ml/min), 20% e 73% superiores (200 mg) e 3% e 50% superiores (400 mg) em doentes com compromisso renal moderado (eCLCr de 30 a 59 ml/min), bem como 13% superiores e 113% superiores (400 mg) em doentes com compromisso renal grave (eCLCr < 30 ml/min).

Alopurinol

A depuração de alopurinol e de oxipurinol é bastante menor em doentes com função renal diminuída, resultando em valores plasmáticos superiores na terapêutica crónica. Doentes com compromisso renal em que os valores da depuração da creatinina variaram entre 10 e 20 ml/min revelaram concentrações plasmáticas de oxipurinol de cerca de 30 mg/litro após tratamento prolongado com 300 mg alopurinol por dia. Esta é aproximadamente a concentração que seria atingida por doses de 600 mg/dia em indivíduos com função renal normal. Por isso, é necessário reduzir a dose de alopurinol em doentes com compromisso renal (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Após a administração de uma dose única de lesinurad 400 mg em doentes com compromisso hepático ligeiro (classe A de Child-Pugh) ou moderado (classe B de Child-Pugh), a C_{\max} de lesinurad foi comparável a indivíduos com função hepática normal e a AUC de lesinurad foi 7% e 33% superior, respetivamente. Não existe experiência clínica em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh).

Metabolizadores fracos do CYP2C9

Aproximadamente metade de uma dose oral de lesinurad é eliminada através da via metabólica CYP2C9. O efeito do genótipo CYP2C9 na farmacocinética do lesinurad foi estudado em 8 indivíduos saudáveis e 59 doentes com gota após uma dose diária de lesinurad variando entre 200 mg a 600 mg na ausência ou presença de um inibidor da xantina oxidase. Na dose de 400 mg, quando comparado com metabolizadores extensivos do CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N= 41]), observou-se maior exposição de lesinurad em metabolizadores intermédios do CYP2C9 (CYP2C9 *1/*3 [N= 4], um aumento aproximado da AUC de 22%) e em metabolizadores fracos do CYP2C9 (CYP2C9 *3/*3 [N= 1], um aumento aproximado da AUC de 111%) acompanhada de maior excreção renal de lesinurad. Não obstante, os valores individuais encontravam-se dentro do intervalo observado para indivíduos que

eram metabolizadores extensivos.

Os doentes em que se sabe ou se suspeita serem metabolizadores fracos do CYP2C9 com base em antecedentes ou experiência com outros substratos CYP2C9 devem utilizar Duzallo com precaução (ver secção 4.4).

Outras populações especiais

Com base na análise farmacocinética populacional, a idade, o género, a raça e a etnia não têm qualquer efeito clinicamente significativo na farmacocinética de lesinurad. Com base numa simulação de um modelo farmacocinético, prevê-se que doentes com compromisso renal moderado e reduzida atividade CYP2C9 (administração concomitante de um inibidor CYP2C9 ou metabolizador fraco do CYP2C9) tenham um aumento da AUC de aproximadamente 200% em comparação com função renal normal e atividade CYP2C9 não comprometida.

Farmacocinética em doentes idosos

É pouco provável que a cinética do alopurinol sofra alterações além das provocadas pelo agravamento da função renal (ver secção 5.2 compromisso renal).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Lesinurad

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

Alopurinol

Nos estudos em animais, a utilização a longo prazo de dosagens elevadas de alopurinol resultou na formação de precipitados de xantina, que provocaram alterações nas vias urinárias.

Os estudos *in vitro* e *in vivo* realizados até à data não revelaram provas de potencial mutagénico ou cancerígeno.

Um estudo em ratinhos que receberam doses intraperitoneais de 50 ou 100 mg/kg ao 10º ou 13º dias de gestação resultou em anomalias fetais; contudo, num estudo semelhante realizado em ratos com uma dose de 120 mg/kg, ao 12º dia de gestação não se observaram anomalias.

Estudos extensos de doses orais elevadas de alopurinol em ratinhos, até 100 mg/kg/dia, em ratos até 200 mg/kg/dia, e em cães até 150 mg/kg/dia, administradas entre o 8º e o 16º dia de gestação, não resultaram em efeitos teratogénicos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Hidroxipropilcelulose
Celulose microcristalina
Lactose mono-hidratada
Crospovidona
Estearato de magnésio

Revestimento do comprimido

Hipromelose
Dióxido de titânio (E171)
Triacetina
Óxido de ferro amarelo (E172)
Óxido de ferro vermelho (E172)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister opaco (PVC/PVdC/alumínio).
Apresentações de 10, 30 ou 100 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Alemanha
Tel.: + 49-241-56910

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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 DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Medicamento já não autorizado

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR para 10, 30 e 100 comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Duzallo 200 mg/200 mg comprimidos revestidos por película
alopurinol/lesinurad

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de alopurinol e 200 mg de lesinurad

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1300/001 30 comprimidos revestidos por película
EU/1/18/1300/002 100 comprimidos revestidos por película
EU/1/18/1300/005 10 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

duzallo 200 mg/200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Duzallo 200 mg/200 mg comprimidos revestidos por película
alopurinol/lesinurad

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Grünenthal GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Medicamento já não autorizado

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR para 10, 30 e 100 comprimidos revestidos por película

1. NOME DO MEDICAMENTO

Duzallo 300 mg/200 mg comprimidos revestidos por película
alopurinol/lesinurad

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de alopurinol e 200 mg de lesinurad.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

10 comprimidos revestidos por película
30 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/18/1300/003	30 comprimidos revestidos por película
EU/1/18/1300/004	100 comprimidos revestidos por película
EU/1/18/1300/006	10 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

duzallo 300 mg/200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Duzallo 300 mg/200 mg comprimidos revestidos por película
alopurinol/lesinurad

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Grünenthal GmbH

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTROS

Medicamento já não autorizado

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o doente

Duzallo 200 mg / 200 mg comprimidos revestidos por película alopurinol/lesinurad

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Duzallo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Duzallo
3. Como tomar Duzallo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Duzallo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Duzallo e para que é utilizado

Duzallo contém as substâncias ativas alopurinol e lesinurad. É utilizado para tratar gota em doentes adultos no caso de o alopurinol isoladamente não estar a controlar a gota. A gota é um tipo de artrite causada por acumulação de cristais de ácido úrico à volta das articulações. Ao reduzir a quantidade de ácido úrico no sangue, Duzallo impede esta acumulação e pode evitar mais danos nas articulações.

2. O que precisa de saber antes de tomar Duzallo

Não tome Duzallo se:

- tem alergia ao alopurinol, ao lesinurad ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na secção 6)
- tem “síndrome de lise tumoral” – uma rápida degradação das células cancerígenas, o que pode originar aumento dos níveis de ácido úrico
- tem “síndrome de Lesch-Nyhan” – uma doença hereditária rara que se inicia na infância e em que existe ácido úrico em excesso no sangue
- os seus rins funcionam mal ou se sofre de “doença renal terminal” (quando os rins deixam de funcionar suficientemente bem para suprir a necessidade do corpo)
- recebeu um transplante renal
- faz diálise renal.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Duzallo se:

- tem ou teve insuficiência cardíaca ou outros problemas de coração
 - se a sua gota piorar
- Algumas pessoas podem ter mais crises de gota (dor súbita ou forte e inchaço em articulações, ou seja, exacerbações de gota) quando iniciam a utilização de Duzallo e durante as primeiras

semanas ou meses de tratamento. Se isto acontecer, não pare de tomar Duzallo e fale com o seu médico ou farmacêutico. O medicamento continua a atuar na redução de ácido úrico. Se continuar a tomar Duzallo conforme indicado pelo seu médico, com o passar do tempo os seus ataques de gota vão ocorrer menos frequentemente. O seu médico poderá receitar-lhe outros medicamentos para ajudar a prevenir ou a tratar os sintomas dos ataques de gota e irá informá-lo sobre quanto tempo deve durar o tratamento com esses medicamentos.

- Se tem problemas da tiroide

Erupção cutânea e sintomas ao nível da pele

Ocorreram erupções cutâneas graves (síndrome de hipersensibilidade a fármacos, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica) em doentes a tomar alopurinol. As erupções cutâneas podem incluir úlceras na boca, na garganta, no nariz, nos órgãos genitais e conjuntivite (vermelhidão e inchaço dos olhos). Estas erupções cutâneas graves ocorrem muitas vezes na sequência de sintomas gripais, tais como febre, dor de cabeça e dores no corpo. A erupção cutânea pode afetar grandes áreas do corpo, com formação de bolhas e descamação da pele. Estas reações cutâneas graves podem ser mais comuns em:

- pessoas de origem chinesa Han, tailandesa ou coreana
- pessoas com problemas nos rins e que tomam este medicamento com um diurético (medicamento para aumentar a produção de urina) ao mesmo tempo

Caso apresente uma erupção cutânea ou algum destes sintomas na pele, **pare de tomar este medicamento e contacte imediatamente o seu médico.**

Problemas nos rins

Duzallo pode causar problemas nos rins graves (ver secção 4). O médico irá verificar o funcionamento dos seus rins antes de iniciar o tratamento com Duzallo e durante o mesmo. O médico pode parar o tratamento com Duzallo se as análises ao sangue indicarem alterações no funcionamento dos seus rins ou se tiver sintomas de problemas nos rins. O médico pode indicar-lhe que retome o tratamento com Duzallo quando os rins melhorarem.

Crianças e adolescentes

Não é recomendada a utilização de Duzallo em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Duzallo

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Duzallo pode afetar o modo como outros medicamentos atuam. Além disso, outros medicamentos podem afetar o modo como Duzallo atua.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- ácido acetilsalicílico – para aliviar a febre e dor, em doses acima de 325 mg por dia
- medicamentos para tratar a tensão arterial elevada, por exemplo, inibidores da IECA, diuréticos (medicamentos que aumentam a produção de urina) e bloqueadores dos canais de cálcio, tais como a amlodipina
- medicamentos para tratar níveis de colesterol elevados, por exemplo sinvastatina
- fluconazol – para tratar infeções fúngicas
- amiodarona – para tratar problemas de ritmo cardíaco
- ácido valproílico, valpromida, fenitoína ou carbamazepina – para prevenir ataques (convulsões), alterações de humor e prevenir enxaquecas
- bupropiom – para tratar a depressão ou para ajudar a parar de fumar
- sildenafil – para tratar problemas de ereção nos homens
- contraceptivos – utilizados para prevenir a gravidez, incluindo contraceção oral (como a “pílula”), injeções, adesivos e implantes
- anticoagulantes cumarínicos – para prevenir e tratar os coágulos sanguíneos
- antibióticos como ampicilina ou amoxicilina
- medicamentos para tratar a SIDA/VIH, p. ex., didanosina, efavirenz

- cloropropamida, utilizada para o tratamento da diabetes
- teofilina, utilizada para o tratamento de problemas respiratórios
- medicamentos utilizados para reduzir a resposta imunitária (imunossuppressores), p. ex., ciclosporina, azatioprina
- vidarabina, utilizada para tratar herpes ou varicela
- citostáticos (p. ex., ciclofosfamida, doxorrubicina, bleomicina, procarbazina, agentes alquilantes, mercaptopurina), utilizados para tratar o cancro ou doenças reumáticas
- hidróxido de alumínio, utilizado para tratar a azia e a indigestão provocada por ácidos (deve deixar um intervalo de pelo menos 3 horas entre a toma dos dois medicamentos)

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou caso tenha dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Duzallo.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. É preferível evitar Duzallo quando está grávida. Procure aconselhamento junto do seu médico.

Duzallo não é recomendado durante a amamentação, pois o alopurinol passa para o leite materno.

Os contraceptivos hormonais (incluindo as formas orais, injetáveis, transdermicas ou implantáveis) podem não ser fiáveis quando toma Duzallo ao mesmo tempo. Devem considerar-se métodos de contraceção alternativos. Procure aconselhamento junto do seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Duzallo pode provocar sonolência, tonturas ou falta de equilíbrio. Não conduza ou utilize máquinas se estiver afetado.

Duzallo contém lactose

Os comprimidos de Duzallo contêm lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento..

3. Como tomar Duzallo

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. A escolha da dosagem de Duzallo depende da dose de alopurinol já tomada em comprimidos individuais e será decidida pelo seu médico. O médico irá dizer-lhe se ainda forem necessárias mais doses de alopurinol.

Duzallo é um comprimido para ser tomado oralmente. A dose recomendada é 1 comprimido uma vez por dia, de manhã.

Não tome mais do que 1 comprimido por dia.

Engula o comprimido inteiro com água e de manhã, depois do pequeno-almoço. Beba muita água durante o dia para reduzir o risco de pedras nos rins.

Se tomar mais Duzallo do que deveria

Se tomar mais deste medicamento do que deveria, fale com o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital mais próximo. Pode sentir enjoos, vomitar, sentir tonturas ou ter diarreia.

Caso se tenha esquecido de tomar Duzallo

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Aguarde e tome a sua próxima dose de Duzallo na manhã seguinte.

Se parar de tomar Duzallo

Não pare de tomar Duzallo sem primeiro falar com o seu médico, mesmo que se sinta melhor. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves

Problemas nos rins

Se notar algum dos seguintes efeitos secundários, **pare de tomar Duzallo e consulte um médico imediatamente**, dado que podem ser sinais de um problema de rins – e pode necessitar de tratamento médico urgente.

Os sinais podem incluir:

Pouco frequentes – podem afetar até 1 em 100 pessoas

- dor lateral (abaixo das costelas e acima da sua anca),
- enjoos (náuseas),
- vômitos,
- alterações ao urinar ou dificuldade a urinar,
- sentir-se cansado ou indisposto ou perder o apetite.

Hipersensibilidade

Se apresentar alguma reação de hipersensibilidade (alérgica), **pare de tomar Duzallo e consulte imediatamente um médico**.

Os sinais podem incluir:

Pouco frequentes – podem afetar menos de 1 em 100 pessoas

- descamação da pele, bolhas ou feridas nos lábios e na boca
- muito raramente, os sinais podem incluir pieira súbita, palpitações ou aperto no peito e colapso.
- febre, erupções na pele, dor nas articulações e valores anormais das análises ao sangue e da função hepática (estes podem ser sinais de perturbação da sensibilidade de vários órgãos)

Raros – podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- erupções na pele potencialmente fatais (síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica), que aparecem inicialmente na forma de pontos avermelhados, semelhantes a alvos, ou manchas circulares, frequentemente com bolhas centrais, no tronco. Outros sinais a ter em atenção incluem:
 - o úlceras na boca, na garganta, no nariz, nos órgãos genitais, conjuntivite (vermelhidão e inchaço dos olhos)
 - o descamação ou bolhas generalizadas na pele
 - o sintomas gripais

Muito raros - podem afetar até 1 em 10.000 pessoas

- inchaço dos lábios, da língua, da face, da garganta, dificuldade em engolir ou em respirar ou vermelhidão e inchaço da pele com comichão/urticária (angioedema)
- Duzallo pode afetar o sangue, provocando nódoas negras com mais facilidade do que o habitual, ou pode ter garganta inflamada ou outros sinais de infeção. Estes efeitos ocorrem normalmente em pessoas com problemas de fígado ou dos rins (agranulocitose).

Outros efeitos secundários

Frequentes – podem afetar até 1 em 10 pessoas

- aumento do nível da hormona estimulante da tiroide no sangue,
- gripe,
- dor de cabeça,

- análises ao sangue que revelam um aumento da creatinina (o que pode ser sinal de problemas de rins),
- azia (refluxo ácido),
- erupção cutânea.

Pouco frequentes – podem afetar até 1 em 100 pessoas

- pedras nos rins
- mau funcionamento dos rins,
- reações na pele, incluindo vermelhidão, pele com comichão, erupção cutânea com nódulos (urticária) e erupção cutânea aquando da exposição ao sol,
- desidratação (perda de grande quantidade de fluido corporal),
- enjoos (náuseas) ou vômitos,
- diarreia,
- valores anormais nas análises de fígado.

Raros – podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- problemas de fígado (hepatite).

Muito raros – podem afetar até 1 em 10.000 pessoas

- dores no peito, batimentos cardíacos lentos, pressão arterial elevada, ou pulso lento,
- vomitar sangue (hematémese recorrente), presença de excesso de gordura nas fezes (esteatorreia),
- inflamação das mucosas da boca (estomatite), alteração da frequência das fezes ,(alteração da motilidade intestinal)
- perda ou alteração da cor do cabelo,
- metabolismo anormal da glucose (diabetes; o médico poderá solicitar a medição do nível de açúcares no sangue para verificar se isto está a acontecer),
- níveis elevados de colesterol no sangue (hiperlipidemia),
- depressão,
- coma,
- fraqueza, dormência, falta de equilíbrio em pé, incapacidade de mover os músculos (paralisia) ou perda de consciência,
- incapacidade de controlar os movimentos dos músculos (ataxia),
- sensação de formigueiro, comichão, picadas ou ardor da pele (parestesia),
- dor de cabeça, tonturas, sonolência ou perturbações da visão,
- cataratas,
- alteração do paladar,
- sangue na urina (hematúria),
- infertilidade masculina ou disfunção erétil,
- aumento do volume da mama, tanto nas mulheres como nos homens,
- acumulação de líquido, provocando inchaço (edema), sobretudo nos tornozelos,
- dores musculares,
- furúnculos dolorosos da pele,
- lesões dos nervos que podem provocar dormência, dor e fraqueza.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Duzallo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou blister, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Duzallo

As substâncias ativas são alopurinol e lesinurad.

Cada comprimido revestido por película de Duzallo 200 mg / 200 mg contém 200 mg de alopurinol e 200 mg de lesinurad.

Os outros componentes são:

- núcleo do comprimido: hidroxipropilcelulose, celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, crospovidona, estearato de magnésio
- revestimento do comprimido: hipromelose, dióxido de titânio (E171), ftalacetina, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172)

Qual o aspeto de Duzallo e conteúdo da embalagem

Duzallo 200 mg/200 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos oblongos rosa pálido que apresentam a gravação “LES200” e “ALO200” numa das faces.

Duzallo 200 mg / 200 mg comprimidos estão disponíveis em embalagens de blisters de 10, 30 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Alemanha

Medicamento já não autorizado

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Danmark

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

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Norge

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

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Österreich

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

España

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

France

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Italia

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Portugal

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

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

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

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Tel: + 46 (0)86434060

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Duzallo 300 mg / 200 mg comprimidos revestidos por película alopurinol/lesinurad

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Duzallo e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Duzallo
3. Como tomar Duzallo
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Duzallo
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Duzallo e para que é utilizado

Duzallo contém as substâncias ativas alopurinol e lesinurad. É utilizado para tratar gota em doentes adultos no caso de o alopurinol isoladamente não estar a controlar a gota. A gota é um tipo de artrite causada por acumulação de cristais de ácido úrico à volta das articulações. Ao reduzir a quantidade de ácido úrico no sangue, Duzallo impede esta acumulação e pode evitar mais danos nas articulações.

2. O que precisa de saber antes de tomar Duzallo

Não tome Duzallo se:

- tem alergia ao alopurinol, ao lesinurad ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicado na secção 6)
- tem “síndrome de lise tumoral” – uma rápida degradação das células cancerígenas, o que pode originar aumento dos níveis de ácido úrico
- tem “síndrome de Lesch-Nyhan” – uma doença hereditária rara que se inicia na infância e em que existe ácido úrico em excesso no sangue
- os seus rins funcionam mal ou se sofre de “doença renal terminal” (quando os rins deixam de funcionar suficientemente bem para suprir a necessidade do corpo)
- recebeu um transplante renal
- faz diálise renal.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Duzallo se:

- tem ou teve insuficiência cardíaca ou outros problemas de coração
 - se a sua gota piorar
- Algumas pessoas podem ter mais crises de gota (dor súbita ou forte e inchaço em articulações, ou seja, exacerbações de gota) quando iniciam a utilização de Duzallo e durante as primeiras

semanas ou meses de tratamento. Se isto acontecer, não pare de tomar Duzallo e fale com o seu médico ou farmacêutico. O medicamento continua a atuar na redução de ácido úrico. Se continuar a tomar Duzallo conforme indicado pelo seu médico, com o passar do tempo os seus ataques de gota vão ocorrer menos frequentemente. O seu médico poderá receitar-lhe outros medicamentos para ajudar a prevenir ou a tratar os sintomas dos ataques de gota e irá informá-lo sobre quanto tempo deve durar o tratamento com esses medicamentos.

- Se tem problemas da tiroide

Erupção cutânea e sintomas ao nível da pele

Ocorreram erupções cutâneas graves (síndrome de hipersensibilidade a fármacos, síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica) em doentes a tomar alopurinol. As erupções cutâneas podem incluir úlceras na boca, na garganta, no nariz, nos órgãos genitais e conjuntivite (vermelhidão e inchaço dos olhos). Estas erupções cutâneas graves ocorrem muitas vezes na sequência de sintomas gripais, tais como febre, dor de cabeça e dores no corpo. A erupção cutânea pode afetar grandes áreas do corpo, com formação de bolhas e descamação da pele. Estas reações cutâneas graves podem ser mais comuns em:

- pessoas de origem chinesa Han, tailandesa ou coreana
- pessoas com problemas nos rins e que tomam este medicamento com um diurético (medicamento para aumentar a produção de urina) ao mesmo tempo

Caso apresente uma erupção cutânea ou algum destes sintomas na pele, **pare de tomar este medicamento e contacte imediatamente o seu médico.**

Problemas nos rins

Duzallo pode causar problemas nos rins graves (ver secção 4). O médico irá verificar o funcionamento dos seus rins antes de iniciar o tratamento com Duzallo e durante o mesmo. O médico pode parar o tratamento com Duzallo se as análises ao sangue indicarem alterações no funcionamento dos seus rins ou se tiver sintomas de problemas nos rins. O médico pode indicar-lhe que retome o tratamento com Duzallo quando os rins melhorarem.

Crianças e adolescentes

Não é recomendada a utilização de Duzallo em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Duzallo

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Duzallo pode afetar o modo como outros medicamentos atuam. Além disso, outros medicamentos podem afetar o modo como Duzallo atua.

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- ácido acetilsalicílico – para aliviar a febre e dor, em doses acima de 325 mg por dia
- medicamentos para tratar a tensão arterial elevada, por exemplo, inibidores da IECA, diuréticos (medicamentos que aumentam a produção de urina) e bloqueadores dos canais de cálcio, tais como a amlodipina
- medicamentos para tratar níveis de colesterol elevados, por exemplo sinvastatina
- fluconazol – para tratar infeções fúngicas
- amiodarona – para tratar problemas de ritmo cardíaco
- ácido valpróico, valpromida, fenitoína ou carbamazepina – para prevenir ataques (convulsões), alterações de humor e prevenir enxaquecas
- bupropiom – para tratar a depressão ou para ajudar a parar de fumar
- sildenafil – para tratar problemas de ereção nos homens
- contraceptivos – utilizados para prevenir a gravidez, incluindo contraceção oral (como a “pílula”), injeções, adesivos e implantes
- anticoagulantes cumarínicos – para prevenir e tratar os coágulos sanguíneos
- antibióticos como ampicilina ou amoxicilina
- medicamentos para tratar a SIDA/VIH, p. ex., didanosina, efavirenz

- cloropropamida, utilizada para o tratamento da diabetes
- teofilina, utilizada para o tratamento de problemas respiratórios
- medicamentos utilizados para reduzir a resposta imunitária (imunossuppressores), p. ex., ciclosporina, azatioprina
- vidarabina, utilizada para tratar herpes ou varicela
- citostáticos (p. ex., ciclofosfamida, doxorubicina, bleomicina, procarbazina, agentes alquilantes, mercaptopurina), utilizados para tratar o cancro ou doenças reumáticas
- hidróxido de alumínio, utilizado para tratar a azia e a indigestão provocada por ácidos (deve deixar um intervalo de pelo menos 3 horas entre a toma dos dois medicamentos)

Se alguma das situações acima se aplicar a si (ou caso tenha dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Duzallo.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. É preferível evitar Duzallo quando está grávida. Procure aconselhamento junto do seu médico.

Duzallo não é recomendado durante a amamentação, pois o alopurinol passa para o leite materno.

Os contraceptivos hormonais (incluindo as formas orais, injetáveis, transdermicas ou implantáveis) podem não ser fiáveis quando toma Duzallo ao mesmo tempo. Devem considerar-se métodos de contraceção alternativos. Procure aconselhamento junto do seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Duzallo pode provocar sonolência, tonturas ou falta de equilíbrio. Não conduza ou utilize máquinas se estiver afetado.

Duzallo contém lactose

Os comprimidos de Duzallo contêm lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento..

3. Como tomar Duzallo

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. A escolha da dosagem de Duzallo depende da dose de alopurinol já tomada em comprimidos individuais e será decidida pelo seu médico. O médico irá dizer-lhe se ainda forem necessárias mais doses de alopurinol.

Duzallo é um comprimido para ser tomado oralmente. A dose recomendada é 1 comprimido uma vez por dia, de manhã.

Não tome mais do que 1 comprimido por dia.

Engula o comprimido inteiro com água e de manhã, depois do pequeno-almoço. Beba muita água durante o dia para reduzir o risco de pedras nos rins.

Se tomar mais Duzallo do que deveria

Se tomar mais deste medicamento do que deveria, fale com o seu médico ou dirija-se imediatamente ao hospital mais próximo. Pode sentir enjoos, vomitar, sentir tonturas ou ter diarreia.

Caso se tenha esquecido de tomar Duzallo

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Aguarde e tome a sua próxima dose de Duzallo na manhã seguinte.

Se parar de tomar Duzallo

Não pare de tomar Duzallo sem primeiro falar com o seu médico, mesmo que se sinta melhor. Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos secundários graves

Problemas nos rins

Se notar algum dos seguintes efeitos secundários, **pare de tomar Duzallo e consulte um médico imediatamente**, dado que podem ser sinais de um problema de rins – e pode necessitar de tratamento médico urgente.

Os sinais podem incluir:

Pouco frequentes – podem afetar até 1 em 100 pessoas

- dor lateral (abaixo das costelas e acima da sua anca),
- enjoos (náuseas),
- vômitos,
- alterações ao urinar ou dificuldade a urinar,
- sentir-se cansado ou indisposto ou perder o apetite.

Hipersensibilidade

Se apresentar alguma reação de hipersensibilidade (alérgica), **pare de tomar Duzallo e consulte imediatamente um médico**.

Os sinais podem incluir:

Pouco frequentes – podem afetar menos de 1 em 100 pessoas

- descamação da pele, bolhas ou feridas nos lábios e na boca
- muito raramente, os sinais podem incluir pieira súbita, palpitações ou aperto no peito e colapso.
- febre, erupções na pele, dor nas articulações e valores anormais das análises ao sangue e da função hepática (estes podem ser sinais de perturbação da sensibilidade de vários órgãos)

Raros – podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- erupções na pele potencialmente fatais (síndrome de Stevens-Johnson, necrose epidérmica tóxica), que aparecem inicialmente na forma de pontos avermelhados, semelhantes a alvos, ou manchas circulares, frequentemente com bolhas centrais, no tronco. Outros sinais a ter em atenção incluem:
 - úlceras na boca, na garganta, no nariz, nos órgãos genitais, conjuntivite (vermelhidão e inchaço dos olhos)
 - descamação ou bolhas generalizadas na pele
 - sintomas gripais

Muito raros - podem afetar até 1 em 10.000 pessoas

- inchaço dos lábios, da língua, da face, da garganta, dificuldade em engolir ou em respirar ou vermelhidão e inchaço da pele com comichão/urticária (angioedema)
- Duzallo pode afetar o sangue, provocando nódos negros com mais facilidade do que o habitual, ou pode ter garganta inflamada ou outros sinais de infeção. Estes efeitos ocorrem normalmente em pessoas com problemas de fígado ou dos rins (agranulocitose).

Outros efeitos secundários

Frequentes – podem afetar até 1 em 10 pessoas

- aumento do nível da hormona estimulante da tiroide no sangue,
- gripe,
- dor de cabeça,

- análises ao sangue que revelam um aumento da creatinina (o que pode ser sinal de problemas de rins),
- azia (refluxo ácido),
- erupção cutânea.

Pouco frequentes – podem afetar até 1 em 100 pessoas

- pedras nos rins
- mau funcionamento dos rins,
- reações na pele, incluindo vermelhidão, pele com comichão, erupção cutânea com nódulos (urticária) e erupção cutânea aquando da exposição ao sol,
- desidratação (perda de grande quantidade de fluído corporal),
- enjoos (náuseas) ou vômitos,
- diarreia,
- valores anormais nas análises de fígado.

Raros – podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- problemas de fígado (hepatite).

Muito raros – podem afetar até 1 em 10.000 pessoas

- dores no peito, batimentos cardíacos lentos, pressão arterial elevada, ou pulso lento,
- vomitar sangue (hematémese recorrente), presença de excesso de gordura nas fezes (esteatorreia),
- inflamação das mucosas da boca (estomatite), alteração da frequência das fezes ,(alteração da motilidade intestinal)
- perda ou alteração da cor do cabelo,
- metabolismo anormal da glucose (diabetes; o médico poderá solicitar a medição do nível de açúcares no sangue para verificar se isto está a acontecer),
- níveis elevados de colesterol no sangue (hiperlipidemia),
- depressão,
- coma,
- fraqueza, dormência, falta de equilíbrio em pé, incapacidade de mover os músculos (paralisia) ou perda de consciência,
- incapacidade de controlar os movimentos dos músculos (ataxia),
- sensação de formigueiro, comichão, picadas ou ardor da pele (parestesia),
- dor de cabeça, tonturas, sonolência ou perturbações da visão,
- cataratas,
- alteração do paladar,
- sangue na urina (hematúria),
- infertilidade na masculina ou disfunção erétil,
- aumento do volume da mama, tanto nas mulheres como nos homens,
- acumulação de líquido, provocando inchaço (edema), sobretudo nos tornozelos,
- dores musculares,
- furúnculos dolorosos da pele,
- lesões dos nervos que podem provocar dormência, dor e fraqueza.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Duzallo

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior ou blister, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não requer condições especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Duzallo

As substâncias ativas são alopurinol e lesinurad.

Cada comprimido revestido por película de Duzallo 300 mg / 200 mg contém 300 mg de alopurinol e 200 mg de lesinurad.

Os outros componentes são:

- núcleo do comprimido: hidroxipropilcelulose, celulose microcristalina, lactose mono-hidratada, crospovidona, estearato de magnésio
- revestimento do comprimido: hipromelose, dióxido de titânio (E171), ftalacetina, óxido de ferro amarelo (E172), óxido de ferro vermelho (E172)

Qual o aspeto de Duzallo e conteúdo da embalagem

Duzallo 300 mg/200 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos oblongos laranja e levemente acastanhados que apresentam a gravação “LES200” e “ALO300” numa das faces.

Duzallo 300 mg / 200 mg comprimidos estão disponíveis em embalagens de blisters de 10, 30 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Alemanha

Medicamento já não autorizado

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Danmark

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

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Norge

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

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Österreich

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

España

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

France

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Italia

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Portugal

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

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

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

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Tel: + 46 (0)86434060

United Kingdom

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.