

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Duzallo 200 mg/200 mg comprimate filmate

Duzallo 300 mg/200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Duzallo 200 mg/200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține alopurinol 200 mg și lesinurad 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 102,6 mg (sub formă de monohidrat).

Duzallo 300 mg/200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține alopurinol 300 mg și lesinurad 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 128,5 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Duzallo 200 mg/200 mg comprimate filmate

Comprimate filmate oblongi, de culoare roz deschis, cu dimensiunea de 7 x 17 mm.

Comprimate filmate sunt inscripționate cu „LES200” și „ALO200” pe o parte.

Duzallo 300 mg/200 mg comprimate filmate

Comprimate filmate oblongi, de culoare portocalie până la ușor maronie, cu dimensiunea de 8 x 19 mm.

Comprimate filmate sunt inscripționate cu „LES200” și „ALO300” pe o parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Duzallo este indicat la adulți în tratamentul hiperuricemiei la pacienții cu gută care nu au obținut concentrații plasmatice țintă de acid uric cu o doză adecvată de alopurinol în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Stabilirea treptată a dozei de alopurinol până la o doză adecvată trebuie să se facă înainte ca pacientul să fie comutat la Duzallo.

Alegerea dozei de Duzallo depinde de doza de alopurinol administrată sub formă de comprimate individual(e).

Doza recomandată este de un comprimat de Duzallo (200 mg/200 mg sau 300 mg/200 mg) o dată pe zi. Aceasta este de asemenea doza zilnică maximă de Duzallo (vezi pct. 4.4).

Pacienții care sunt tratați în prezent cu doze de alopurinol mai mari de 300 mg pot fi comutați la Duzallo 200 mg/200 mg sau Duzallo 300 mg/200 mg și trebuie să li se administreze doze complementare de alopurinol pentru a acoperi doza totală de alopurinol administrată înainte de comutarea de la Duzallo.

Pacienții trebuie instruiți să se hidrateze corespunzător.

Pacienții trebuie informați că dacă nu respectă aceste instrucțiuni poate crește riscul de evenimente renale (vezi pct. 4.4).

Concentrația plasmatică țintă a acidului uric este mai mică de 6 mg/dl (360 μmol/l). La pacienții care prezintă tofi gutoși sau simptome persistente, concentrația plasmatică țintă este mai mică de 5 mg/dl (300 μmol/l). Măsurarea concentrației plasmatice țintă de acid uric se poate efectua după 4 săptămâni pentru a lua în considerare ajustarea tratamentului la concentrația serică țintă a acidului uric. Trebuie avută în vedere profilaxia episoadelor acute de gută (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2); cu toate acestea, este mai probabil ca funcția renală să fie scăzută la pacienții vârstnici (vezi recomandările de administrare la pacienții cu afectare renală). Experiența la pacienții foarte vârstnici (≥ 75 ani) este foarte limitată.

Insuficiență renală

Duzallo este contraindicat la pacienți cu insuficiență renală severă (ClCr sub 30 ml/min), cu boală renală în stadiu terminal, la pacienții cărora li se efectuează ședințe de dializă sau la pacienții cu transplant renal (vezi pct. 4.3 și 4.4). Pe baza mecanismului său de acțiune, se poate ca lesinuradul să nu fie eficace la acești pacienți (vezi pct. 5.1). Duzallo trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu un ClCr de la 30 ml/min la sub 45 ml/min (experiența cu lesinurad la pacienți cu un ClCr estimat (eClCr) sub 45 ml/min este limitată).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh clasa A sau B) (vezi pct. 5.2). Duzallo nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență hepatică severă; prin urmare, nu se pot face recomandări privind dozele de Duzallo.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Duzallo la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Duzallo trebuie administrat dimineața cu alimente și apă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu sindrom de liză tumorală sau sindrom Lesch-Nyhan.

Insuficiență renală severă (ClCr sub 30 ml/min), boală renală în stadiu terminal, pacienți cu transplant renal sau pacienți cărora li se efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 4.2).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Afecțiuni cardiovasculare preexistente

Duzallo nu este recomandat la pacienții cu istoric de angină instabilă, insuficiență cardiacă clasa NYHA (New York Heart Association) III sau IV, hipertensiune arterială necontrolată sau cu un eveniment recent de infarct miocardic, accident vascular cerebral sau tromboză venoasă profundă (TVP) în ultimele 12 luni, din cauza datelor insuficiente cu lesinurad. Pentru pacienții cu afecțiuni cardiovasculare într-o stare stabilă, raportul beneficiu/risc trebuie evaluat individual pentru fiecare pacient, continuu, luând în considerare beneficiile valorilor scăzute de urați față de o potențială creștere a riscului cardiac (vezi pct. 4.8).

Evenimente renale

Tratamentul cu lesinurad 200 mg în combinație cu alopurinol a fost asociat cu o incidență mare a creșterilor creatininei serice, care sunt corelate cu creșterea excreției renale a acidului uric. Reacțiile adverse legate de funcția renală pot să apară după începerea tratamentului cu Duzallo (vezi pct. 4.8).

Funcția renală trebuie evaluată înainte de începerea tratamentului cu Duzallo și monitorizată periodic după aceea (de exemplu, de 4 ori pe an), pe baza considerațiilor clinice, cum sunt funcția renală inițială, depleția de volum, bolile concomitente sau medicamentele administrate concomitent. Pacienții cu creșteri ale creatininei serice mai mari de 1,5 ori față de valoarea dinainte de tratament trebuie să fie atent monitorizați. Administrarea Duzallo trebuie întreruptă dacă valoarea creatininei serice este crescută mai mult de 2 ori față de valoarea măsurată înainte de tratament sau în cazul unei valori a creatininei serice absolute mai mari de 4,0 mg/dl. Tratamentul trebuie întrerupt la pacienții care prezintă simptome care pot indica nefropatie acută cu acid uric, inclusiv durere în flancurile abdominale, greață sau vărsături și trebuie măsurată prompt creatinina serică. Administrarea Duzallo nu trebuie reluată fără altă explicație pentru anomaliile creatininei serice.

Efectul genotipului CYP2C9

Pacienții cunoscuți cu metabolizare enzimatică CYP2C9 redusă trebuie tratați cu prudență, având în vedere că riscul potențial crescut pentru reacții adverse renale corelate cu lesinurad poate crește (vezi pct. 4.8 și 5.2).

Sindrom de hipersensibilitate, sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET)

Reacțiile de hipersensibilitate la alopurinol se pot manifesta în numeroase moduri diferite, inclusiv exantem maculopapular, sindrom de hipersensibilitate (cunoscut și ca DRESS) și SSJ/NET. La pacienții cu sindrom de hipersensibilitate și SSJ/NET, nu trebuie să se efectueze reexpunerea la medicament. Corticosteroizii pot fi benefici în gestionarea reacțiilor de hipersensibilitate cutanate.

Duzallo și toate dozele suplimentare de alopurinol trebuie întrerupte imediat, la prima apariție a erupției trecătoare pe piele indusă de alopurinol sau a altor semne care pot indica o reacție alergică și trebuie să se ofere îngrijire medicală suplimentară după necesități.

Reacțiile de hipersensibilitate la alopurinol poate fi intensificate la pacienții cu funcție renală diminuată cărora li se administrează concomitent diuretice (îndeosebi, tiazide) și Duzallo (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Alela HLA-B*5801

S-a demonstrat că alela HLA-B*5801 este asociată cu un risc de a dezvolta sindrom de hipersensibilitate și SSJ/NET corelate cu alopurinol. Frecvența alelei HLA-B*5801 variază în mare măsură în funcție de etnie: până la 20% la populația de chinezi Han, 8-15% la thailandezi, aproximativ 12% la populația coreeană și 1-2% dintre persoanele de origine japoneză sau europeană. Trebuie să se aibă în vedere testarea pentru depistarea HLA-B*5801 înainte de începerea tratamentului cu alopurinol la subgrupele de pacienți la care se cunoaște că prevalența acestei alele este ridicată. Boala renală cronică poate crește suplimentar riscul la acești pacienți. Dacă nu este disponibilă genotiparea HLA-B*5801 pentru pacienții cu descendență chineză Han, thailandeză sau coreeană, beneficiile trebuie evaluate cu atenție și trebuie să se aibă în vedere ca acestea să depășească posibilele riscuri crescute înainte de începerea terapiei. Utilizarea genotipării la alte populații de pacienți nu a fost stabilită. Dacă se cunoaște că pacientul este purtător al HLA-B*5801, în special dacă are descendență chineză Han, thailandeză sau coreeană, nu trebuie să se înceapă administrarea de alopurinol, mai puțin dacă nu există alte opțiuni terapeutice rezonabile și se consideră că beneficiile depășesc riscurile. Trebuie să se exercite o vigilență sporită pentru depistarea semnelor sindromului de hipersensibilitate sau SSJ/NET și pacientul trebuie informat cu privire la necesitatea de a opri imediat tratamentul, la prima apariție a simptomelor.

SSJ/NET poate apărea, cu toate acestea, la pacienții care obțin un rezultat negativ la testarea alelei HLA-B*5801, indiferent de originea etnică.

Crize gutoase acute (episoade de gută)

Episoadele acute de gută pot să apară după începerea tratamentului cu Duzallo. Acestea sunt cauzate de scăderea valorilor serice ale acidului uric, care determină mobilizarea uraților din depozitele tisulare. Trebuie avut în vedere profilaxia episoadelor acute de gută (vezi pct. 4.2).

Nu este necesar ca administrarea Duzallo să fie întreruptă din cauza unui episod acut de gută. Episodul acut de gută trebuie tratat concomitent, corespunzător pentru fiecare pacient. Continuarea tratamentului cu Duzallo reduce frecvența episoadelor acute de gută.

Impactarea calculilor renali de acid uric

Terapia adecvată cu alopurinol va conduce la dizolvarea calculilor renali mari de acid uric, prezenți la nivel pelvin, existând o posibilitate redusă de impactare acestora în ureter.

Tulburări tiroidiene

S-a observat creșterea valorilor TSH ($> 5,5 \mu\text{UI/ml}$) la pacienții care urmau tratament de lungă durată cu alopurinol (5,8%) în cadrul unui studiu de extensie în regim deschis, de lungă durată. Trebuie să se acționeze cu prudență atunci când alopurinolul este utilizat la pacienții cu funcție tiroidiană alterată.

Interacțiuni relevante clinic cu alte medicamente

Substraturi ale izoenzimei CYP3A

Lesinuradul este un inductor slab până la moderat al izoenzimei CYP3A (vezi pct. 4.5). Efectul inductor al lesinuradului trebuie anticipat după 2 până la 3 săptămâni de administrare concomitentă continuă de Duzallo. Este recomandată monitorizarea suplimentară a lipidelor și tensiunii arteriale la pacienții care utilizează medicamente cu substrat sensibil la izoenzima CYP3A, care sunt medicamente hipolipemiente (cum sunt lovastatina sau simvastatina) sau medicamente antihipertensive (cum sunt amlodipina, felodipina sau nisoldipina), deoarece eficacitatea lor poate fi redusă (vezi pct. 4.5).

Contraceptive hormonale

Utilizarea contraceptivelor hormonale, inclusiv formele farmaceutice orale, injectabile, transdermice și implantabile se poate să nu fie la fel de eficace în cazul administrării concomitente de Duzallo. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode suplimentare de contracepție și să nu se bazeze numai pe contracepția hormonală atunci când utilizează Duzallo (vezi pct. 4.5 și 6.6).

Intoleranță la lactoză

Duzallo conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiuni

Utilizarea concomitentă este nerecomandată cu:

Salicilați și substanțe active uricosurice neselective, cum este probenecid

Salicilații în doze mai mari de 325 mg/zi nu trebuie administrați concomitent cu Duzallo deoarece pot să scadă activitatea lesinuradului de reducere a concentrației serice a acidului uric. Nu există restricții pentru dozele de salicilați de 325 mg/zi sau mai mici (de exemplu, pentru protecție cardiovasculară). Scăderea constantă a concentrației serice de acid uric a fost observată la pacienții din studiile clinice controlate cu placebo, cărora li se administrau acid acetilsalicilic în doză mică în combinație cu alopurinol sau febuxostat.

Oxipurinolul, un metabolit major al alopurinolului și în sine activ terapeutic, este excretat de rinichi, într-o manieră similară, în urat.

Prin urmare, medicamentele care au activitate uricosurică neselectivă cunoscută, cum sunt probenecid sau dozele mari de salicilați, pot accelera excreția oxipurinolului. Aceasta poate reduce activitatea terapeutică a Duzallo, care conține substanța activă alopurinol, dar semnificația trebuie evaluată de la caz la caz.

Ampicilină/amoxicilină

S-a raportat o creștere a frecvenței erupțiilor trecătoare pe piele la pacienții cărora li se administra ampicilină sau amoxicilină concomitent cu alopurinol, comparativ cu pacienții cărora nu li se administrau ambele medicamente. Nu a fost stabilită cauza asocierii raportate. Cu toate acestea, se recomandă ca la pacienții cărora li se administrează Duzallo, care conține substanța activă alopurinol, să se utilizeze o alternativă la ampicilină sau amoxicilină ori de câte ori este disponibilă.

Didanozină

La voluntarii sănătoși și pacienții cu HIV cărora li se administra didanozină, valorile concentrației plasmatice maxime a didanozinei (C_{max}) și ale ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) s-au dublat aproximativ în cazul tratamentului concomitent cu alopurinol (300 mg pe zi), fără ca timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare terminală să fie afectat. În general, administrarea concomitentă a acestor 2 substanțe active nu este recomandată. Dacă utilizarea concomitentă nu poate fi evitată, poate fi necesară o reducere a dozei de didanozină și pacienții trebuie monitorizați atent.

Inhibitori de epoxid-hidrolază (de exemplu, acid valproic, valpromidă)

Inhibitorii de epoxid-hidrolază microzomală (EHm) (de exemplu, acid valproic, valpromidă) ar putea să interfereze cu metabolismul lesinuradului. Duzallo nu trebuie administrat cu inhibitori de EHm.

Utilizarea concomitentă care trebuie avută în vedere:

Diuretice

S-a raportat un risc crescut de hipersensibilitate atunci când alopurinolul este administrat împreună cu diuretice, îndeosebi tiazide, în special în caz de afectare renală (vezi pct. 4.4 și pct. 5.1).

Inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA)

Administrarea concomitentă de alopurinol și inhibitori ECA poate conduce la o creștere a riscului de hipersensibilitate, în special în caz de afectare renală preexistentă.

6-mercaptopurină și azatioprină

Concentrațiile plasmatice ale 6-mercaptopurinei și azatioprinei pot atinge valori toxice dacă nu se efectuează o reducere a dozei. Pacienții cărora li se administrează Duzallo, care conține substanța activă alopurinol, și 6-mercaptopurină sau azatioprină trebuie să-și reducă doza la 25% din doza recomandată de 6-mercaptopurină sau azatioprină. Pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea răspunsului terapeutic și a apariției toxicității.

Citostatice

În cazul administrării de alopurinol și citostatice (de exemplu, ciclofosfamidă, doxorubicină, bleomicină, procarbazină, agenți alchilanți), discraziile sanguine apar mai frecvent decât atunci când aceste substanțe active sunt administrate în monoterapie.

Prin urmare, trebuie să se monitorizeze valorile sanguine la intervale regulate.

Vidarabină (adenin arabinozid)

Dovezile sugerează că timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al adenin arabinozidului crește în prezența alopurinolului și, prin urmare, atunci când aceste substanțe active sunt administrate concomitent, se impune vigilență sporită pentru a depista efectele toxice crescute.

Substraturi ale izoenzimei CYP3A

Inducția ușoară până la moderată a izoenzimei CYP3A cu lesinurad poate reduce expunerea plasmatică la medicamentele administrate concomitent, care sunt substraturi sensibile ale CYP3A. În studiile de interacțiune efectuate la voluntari sănătoși cu lesinurad și substraturi ale izoenzimei CYP3A, lesinuradul a redus concentrația plasmatică de sildenafil și amlodipină. Inhibitorii de HMG-CoA-reductază, care sunt substraturi sensibile ale izoenzimei CYP3A, pot interacționa cu lesinurad. În studiile clinice pivot, un procentaj mai mare de pacienți care utilizau medicamente hipolipemiante sau antihipertensive care erau substraturi ale izoenzimei CYP3A au necesitat modificarea medicamentului utilizat concomitent atunci când li s-a administrat tratament cu lesinurad 200 mg concomitent cu un inhibitor de xantin-oxidază, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo concomitent cu un inhibitor de xantin-oxidază (35% față de, respectiv, 28%). Trebuie luată în considerare posibilitatea unei eficacități reduse a medicamentelor utilizate concomitent care sunt substraturi ale izoenzimei CYP3A și trebuie monitorizată eficacitatea acestora (de exemplu, tensiunea arterială și concentrația colesterolului) (vezi pct. 4.4).

Ciclosporină

Alopurinolul poate crește concentrația plasmatică a ciclosporinei în cazul administrării concomitente. Trebuie avută în vedere o posibilitate sporită de apariție a reacțiilor adverse corelate cu ciclosporina. Inducția ușoară până la moderată a izoenzimei CYP3A cu lesinurad administrat concomitent poate reduce sau, în cele din urmă, inversa acest efect. Cu toate acestea, nu există date disponibile. La pacienții cu transplant este necesară măsurarea frecventă a valorilor ciclosporinei și, la nevoie, ajustarea dozelor de ciclosporină, în special la introducerea sau retragerea Duzallo.

Contraceptive hormonale

Lesinuradul este un inductor slab până la moderat al izoenzimei CYP3A și, prin urmare, poate reduce

concentrațiile plasmatice ale unor contraceptive hormonale, reducând astfel eficacitatea contracepției (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Substraturi ale izoenzimei CYP2B6

Pe baza datelor obținute *in vitro*, lesinuradul poate fi un inductor slab al izoenzimei CYP2B6, dar această interacțiune nu a fost studiată clinic. Prin urmare, este recomandat ca pacienții să fie monitorizați pentru eficacitatea scăzută a substraturilor CYP2B6 (de exemplu, bupropionă, efavirenz) atunci când sunt administrate concomitent cu lesinurad.

Pe baza studiilor de interacțiune efectuate la voluntari sănătoși sau la pacienți cu gută, lesinuradul nu prezintă interacțiuni semnificative clinic cu AINS (naproxen și indometacină) sau cu colchicină.

Teofilină

S-a raportat că alopurinolul inhibă metabolizarea teofilinei. Mecanismul de interacțiune poate fi explicat prin faptul că xantin-oxidaza este implicată în metabolizarea teofilinei la om. Concentrațiile teofilinei trebuie monitorizate la pacienții care urmează tratament cu Duzallo.

Clorpropamidă

Dacă Duzallo, care conține substanța activă alopurinol, se administrează concomitent cu clorpropamida în situațiile în care funcția renală este diminuată, poate exista un risc sporit de prelungire a activității hipoglicemizante.

Inhibitori și inductori ai izoenzimei CYP2C9

Expunerea la lesinurad este crescută atunci când este administrat concomitent cu inhibitori ai izoenzimei CYP2C9. Fluconazolul, un inhibitor moderat al izoenzimei CYP2C9, a determinat creșterea ASC (56%) și C_{max} (38%) pentru lesinurad, precum și cantitatea de lesinurad excretată nemodificată în urină. Se poate anticipa că și alți inhibitori moderați ai izoenzimei CYP2C9, cum este amiodarona, să influențeze într-un mod similar farmacocinetica lesinuradului. Astfel, se recomandă ca Duzallo să fie utilizat cu prudență la pacienții cărora li se administrează tratament cu inhibitori moderați ai izoenzimei CYP2C9. Se anticipează ca expunerea la lesinurad să scadă atunci când este administrat concomitent cu inductori ai izoenzimei CYP2C9 (de exemplu carbamazepină, un inductor moderat al izoenzimei CYP2C9). Se va monitoriza scăderea eficacității atunci când Duzallo este administrat concomitent cu un inductor al izoenzimei CYP2C9.

Anticoagulante cumarinice

În condiții experimentale, s-a observat o interacțiune între alopurinol și cumarine. Relevanța clinică nu este clară. Trebuie avută în vedere o posibilă interacțiune atunci când pacienților care iau anticoagulante orale li se administrează Duzallo. Toți pacienții cărora li se administrează anticoagulante cumarinice trebuie monitorizați atent.

Hidroxid de aluminiu

Dacă se administrează concomitent hidroxid de aluminiu, efectul medicamentelor care conțin alopurinol poate fi atenuat. Trebuie să se permită un interval de cel puțin 3 ore între administrări în cazul utilizării concomitente a acestor medicamente.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date disponibile cu privire la administrarea lesinuradului la femeile gravide și datele provenite din utilizarea alopurinolului la femeile gravide sunt limitate.

Studiile cu lesinurad la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte.

Studiile cu alopurinol la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Duzallo în timpul sarcinii. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să nu se bazeze numai pe contracepția hormonală (care include formele farmaceutice orale, injectabile, transdermice și implantabile) atunci când utilizează Duzallo (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Alăptarea

Alopurinolul și metabolitul acestuia, oxipurinol, se excretă în laptele uman. Duzallo nu este recomandat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Efectul lesinuradului și alopurinolului asupra fertilității la om nu a fost studiat.

La masculii și femelele de șobolan, nu a existat niciun efect al lesinuradului asupra împerecherii sau fertilității.

S-au efectuat studii asupra funcției de reproducere cu alopurinol la șobolani și iepuri, la doze de până la douăzeci de ori mai mari decât doza uzuală la om, și s-a concluzionat că fertilitatea nu este afectată.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lesinuradul nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Cu toate acestea, întrucât au fost raportate reacții adverse precum somnolență, vertij și ataxie la pacienții cărora li se administra alopurinol (vezi pct. 4.8), pacienții trebuie să acționeze cu prudență la conducerea vehiculelor, folosirea utilajelor sau participarea la activități periculoase până când sunt în mod rezonabil siguri că Duzallo nu are un efect advers asupra capacității lor de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța lesinuradului 200 mg a fost evaluată în studii clinice de fază 3 cu tratament combinat (inclusiv studiile de extensie). Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent identificate în timpul tratamentului cu lesinurad 200 mg sunt gripă, boala de reflux gastro-esofagian, cefalee și creșterea creatininei sanguine. Reacțiile adverse grave, insuficiență renală, afectare renală și nefrolitiază, au apărut mai puțin frecvent (mai puțin de 1 caz per 100 pacienți) (vezi Tabelul 1). În studiile clinice, cele mai multe reacții adverse au avut intensitate ușoară sau moderată și s-au remis odată cu continuarea tratamentului cu lesinurad. Cea mai frecventă reacție adversă care a determinat întreruperea tratamentului cu lesinurad a fost creșterea creatininei sanguine (frecvență 0,8%).

În cazul alopurinolului, reacțiile adverse pot varia din punct de vedere al incidenței în funcție de doza administrată, precum și de măsura în care acesta este administrat sau nu împreună cu alte medicamente.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență și clasa de aparate, sisteme și organe.

Categoriile de frecvență sunt definite folosind următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$).

Tabelul 1 rezumă lista reacțiile adverse identificate în studiile clinice la pacienți cărora li se administra lesinurad 200 mg o dată pe zi concomitent cu alopurinol și reacțiile adverse care sunt stabilite pentru alopurinol în monoterapie.

Tabelul 1 Reacțiile adverse în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și frecvență

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
<i>Infecții și infestări</i>	Gripă			Furuncul
<i>Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)</i>				Limfom angioimunoblastic cu celule T
<i>Tulburări hematologice și limfatice</i>				Agranulocitoză*, anemie aplastică*, trombocitopenie*
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>		Hipersensibilitate**		
<i>Tulburări metabolice și de nutriție</i>		Deshidratare		Diabet zaharat de tip II, hiperlipidemie
<i>Tulburări psihice</i>				Depresie
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	Cefalee			Comă, paralizie, ataxie, neuropatie, parestezie, moleșeală/somnolență, disgeuzie
<i>Tulburări oculare</i>				Cataractă, tulburări de vedere (vedere diminuată și vedere încețoșată), maculopatie
<i>Tulburări acustice și vestibulare</i>				Vertij
<i>Tulburări cardiace</i>				Angină pectorală, bradicardie
<i>Tulburări vasculare</i>				Hipertensiune arterială
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	Boală de reflux gastro-esofagian	Greață, vărsături și diaree		Hematemeză recurentă, steatoree, stomatită, modificarea frecvenței scaunelor

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
<i>Tulburări hepatobiliare</i>		Modificări ale testelor funcției hepatice	Hepatită	
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	Erupție trecătoare pe piele			Sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică, angioedem, erupție asociată cu medicamentul, alopecie, modificări ale culorii părului
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>				Mialgie
<i>Tulburări renale și ale căilor renale</i>		Insuficiență renală***, afectare renală, nefrolitiază	Urolitiază	Hematurie, azotemie
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>				Infertilitate masculină, disfuncție erectilă, ginecomastie
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>				Edem, stare generală de rău, astenie
<i>Investigații diagnostice</i>	Crescerea concentrației sanguine a hormonului de stimulare tiroidiană****, creșterea creatininei sanguine			

* Foarte rar au fost raportate trombocitopenie, agranulocitoză și anemie aplastică îndeosebi la persoanele cu afectare renală și/sau hepatică

** Fotodermatoză, reacție de fotosensibilitate, dermatită alergică, prurit și urticarie.

*** Include termenii: insuficiență renală, insuficiență renală cronică și insuficiență renală acută.

**** În cadrul studiilor relevante, apariția concentrațiilor crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) nu a fost însoțită de rapoarte privind impactul asupra concentrațiilor de T4 liber și nici nu au existat indicații de hipotiroidism subclinic corelate cu concentrațiile TSH.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Evenimente renale

Duzallo, care conține lesinurad ca substanță activă, determină creșterea excreției renale a acidului uric, ceea ce poate conduce la creșteri tranzitorii ale creatininei serice, reacții adverse renale și apariția litiazei renale (vezi pct. 5.1).

Siguranța cardiovasculară

Nu au fost observate incidențe crescute ale evenimentelor adverse cardiovasculare majore (EACM) în studiile clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo cu tratament combinat (CLEAR1 și CLEAR2) (vezi pct. 5.1).

Hipersensibilitate

Cazuri rare de hipersensibilitate (fotodermatoză, reacție de fotosensibilitate, dermatită alergică, prurit și urticarie) au fost raportate cu lesinurad în timpul programului clinic. Niciuna dintre acestea nu au fost grave și nu au necesitat spitalizare.

Tulburări ale sistemului imunitar

Reacțiile de hipersensibilitate se pot prezenta sub formă de febră, reacții cutanate, însoare și artralgie. O tulburare de hipersensibilitate multi-organ tardivă (cunoscută drept sindrom de hipersensibilitate sau DRESS) manifestată prin febră, erupții trecătoare pe piele, vasculită, limfadenopatie, pseudolinfom, artralgie, leucopenie, eozinofilie, hepatosplenomegalie, valori anormale la testele funcției hepatice și sindrom de dispariție a ductului biliar (distrugerea sau dispariția ductului biliar intrahepatic), care apar în diverse combinații. Pot fi afectate și alte organe (de exemplu, ficat, plămâni, rinichi, pancreas, miocard și colon). Dacă apar astfel de reacții, în orice moment de parcursul tratamentului, administrarea Duzallo trebuie întreruptă imediat și definitiv.

La pacienții cu sindrom de hipersensibilitate, nu trebuie să se efectueze reexpunerea la medicament. Atunci când au apărut reacții de hipersensibilitate generalizată, tulburarea renală și/sau hepatică a(u) fost de obicei prezentă(e), îndeosebi când rezultatul a fost letal.

Reacții cutanate

Reacțiile cutanate sunt cele mai frecvente reacții și pot apărea în orice moment pe parcursul tratamentului. Acestea se pot manifesta sub formă de prurit, maculopapule, uneori descuamare, uneori purpură și rareori exfoliere, precum SSJ/NET. Riscul cel mai ridicat de SSJ și NET sau de alte reacții de hipersensibilitate grave este în primele săptămâni de tratament. La pacienții cu SSJ/NET, nu trebuie să se efectueze reexpunerea la medicament.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Lesinurad

Nu există niciun tratament specific în caz de supradozaj, iar simptomele de supradozaj nu sunt stabilite.

Alopurinol

Pe baza literaturii de specialitate și după administrarea unei doze unice de alopurinol 20 g, au apărut simptome precum greață, vărsături, diaree și amețeală la un singur pacient. La un alt pacient, aportul de alopurinol 22,5 g nu a cauzat reacții adverse. Nu se cunoaște un antidot specific.

În cazul în care se suspectează un supradozaj, pacienților trebuie să li se administreze tratament simptomatic și suportiv, inclusiv hidratare adecvată. Îndeosebi în cazul administrării concomitente de azatioprină sau 6-mercaptopurină, sunt indicate măsurile de reducere a absorbției sau creștere a eliminării, cum este hemodializa (aceasta poate fi avută în vedere la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică severă).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antigutoase, medicamente care inhibă producția de acid uric. codul ATC: M04AA51

Mecanism de acțiune

Duzallo conține lesinurad și alopurinol, două substanțe active antihiperuricemice cu mecanisme de acțiune complementare.

Lesinuradul este un inhibitor selectiv al reabsorbției de acid uric, care inhibă transportorul URAT1 al acidului uric. URAT1 este responsabil pentru reabsorbția în cea mai mare parte a acidului uric filtrat la nivelul lumenului tubular renal. Prin inhibarea URAT1, lesinurad crește excreția acidului uric și astfel reduce concentrația serică de acid uric. De asemenea, lesinuradul inhibă OAT4, un transportor al acidului uric implicat în hiperuricemia indusă de diuretice.

În asociere cu un inhibitor de xantin-oxidază, lesinuradul crește excreția acidului uric și scade producția de acid uric, ceea ce determină o reducere mai mare a concentrației plasmatice de acid uric.

Alopurinolul este un inhibitor de xantin-oxidază. Alopurinolul și principalul său metabolit, oxipurinolul, reduc concentrațiile de acid uric în plasmă și urină prin inhibarea xantin-oxidazei, enzima care catalizează oxidarea hipoxantinei în xantină și xantinei în acid uric. În plus față de inhibarea catabolizării purinei la unii pacienți hiperuricemici, dar nu la toți, biosinteza de novo a purinei este redusă prin inhibarea feedbackului fosforibosiltransferazei hipoxantină-guanină. Printre ceilalți metaboliți ai alopurinolului se numără alopurinol-ribozidă și oxipurinol-7-ribozidă.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea lesinurad 200 mg o dată pe zi a fost studiată în 2 studii clinice randomizate, cu design dublu-orb, controlate cu placebo, multicentrice, la 812 pacienți adulți (11% dintre aceștia erau pacienți vârstnici, ≥ 65 ani) cu hiperuricemie și gută, în combinație cu alopurinol (CLEAR1 și CLEAR2). Toate studiile au avut durată de 12 luni și pacienților li s-a administrat tratament profilactic pentru episoade acute de gută cu colchicină sau AINS în primele 5 luni de tratament cu lesinurad.

Duzallo la pacienți cu răspuns inadecvat

Studiile CLEAR1 și CLEAR2 au înrolat pacienți cu gută care utilizau alopurinol în doză stabilă de cel puțin 300 mg (sau 200 mg în caz de afectare renală moderată), aveau concentrația serică a acidului uric mai mare de 6,5 mg/dl și prezentau cel puțin 2 episoade acute de gută în ultimele 12 luni. În ambele studii, 61% dintre pacienți aveau afectare renală ușoară sau moderată și 19% prezentau tofi gutoși la valoarea inițială. Pacienții au continuat administrarea dozei de alopurinol și au fost randomizați în raport 1:1:1 să utilizeze lesinurad 200 mg, lesinurad 400 mg sau placebo o dată pe zi.

Criteriul de evaluare primar de eficacitate atât în CLEAR1, cât și în CLEAR2 a fost procentajul pacienților care au obținut în Luna 6 concentrația plasmatică țintă a acidului uric mai mică de 6 mg/dl. În ambele studii, semnificativ mai mulți pacienți la care s-a administrat lesinurad 200 mg concomitent cu alopurinol ≥ 300 mg/zi (≥ 200 mg/zi la subiecții cu afectare renală moderată) au obținut în Luna 6 și în Luna 12 concentrația plasmatică țintă a acidului uric mai mică de 6 mg/dl, comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo concomitent cu alopurinol (vezi Tabelul 3).

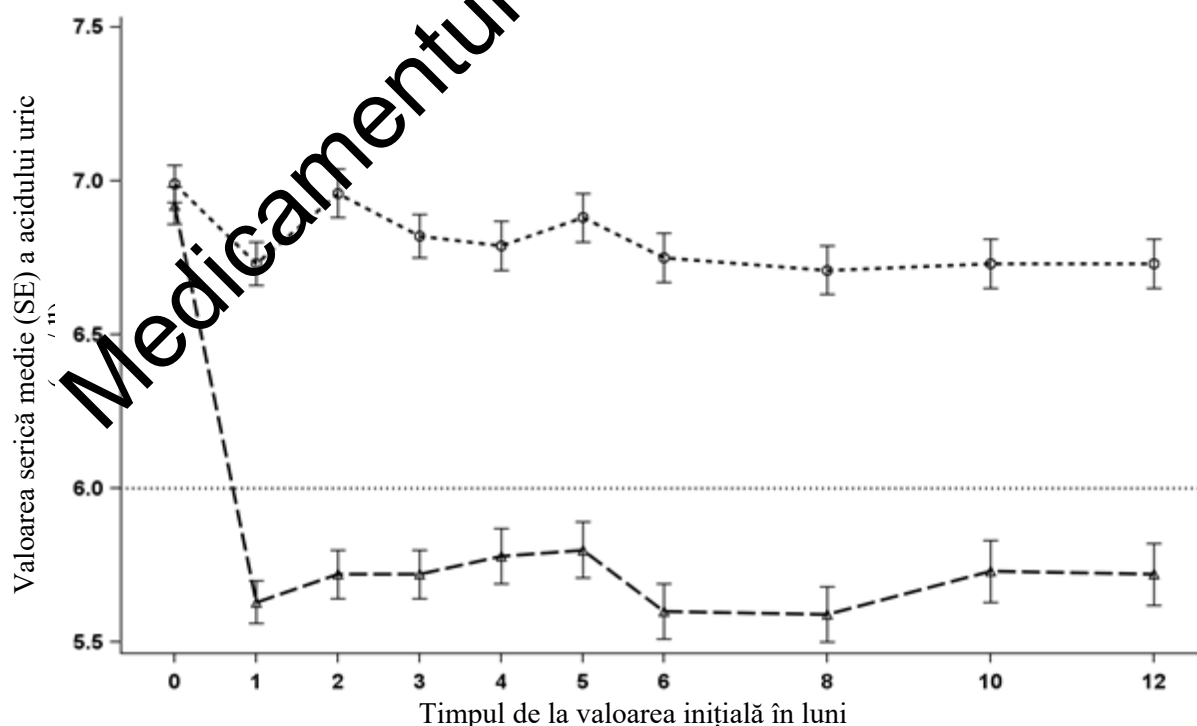
Stabilitatea răspunsului susținut a fost demonstrată prin procentajul mai mare al pacienților la care s-a administrat cu lesinurad 200 mg concomitent cu alopurinol care au atins concentrația plasmatică țintă a acidului uric la fiecare vizită în 3 luni consecutive (Lunile 4, 5 și 6) comparativ cu pacienții la care s-a administrat placebo concomitent cu alopurinol (vezi Tabelul 3).

Tabelul 3 Procentajul pacienților care au obținut concentrațiile plasmatice țintă ale acidului uric (< 6 mg/dl) cu administrare de lesinurad concomitent cu alopurinol - Date cumulate din studiile CLEAR1 și CLEAR2

	Procentajul pacienților care au atins concentrația plasmatică țintă a acidului uric (< 6,0 mg/dl) N (%)		Diferența dintre procentaje (ÎI 95%)
Moment	Placebo + alopurinol N= 407	Lesinurad 200 mg + alopurinol N= 405	Lesinurad 200 mg comparativ cu placebo
Lunile 4, 5, 6	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21; 0,32)
Luna 6	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23; 0,36)
Luna 12	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18; 0,31)

Atunci când este adăugat la alopurinol, lesinuradul cauzează o reducere a valorilor serice medii ale acidului uric, comparativ cu placebo, care a fost susținută pe termen lung la pacienții care au continuat tratamentul (vezi Figura 1).

Figura 1 Concentrațiile plasmatice medii ale acidului uric în studiile clinice cumulate cu administrare de lesinurad concomitent cu alopurinol la pacienți cu răspuns inadecvat (valoarea serică a acidului uric ≥ 6 mg/dl) față de alopurinol în monoterapie



Grup de tratament: --o-- Placebo + Alopurinol, --Δ-- Lesinurad 200 mg + Alopurinol

În fiecare studiu, un procentaj mai mare de pacienți la care s-a administrat lesinurad 200 mg concomitent cu alopurinol comparativ cu placebo concomitent cu alopurinol au obținut o concentrație plasmatică a acidului uric mai mică de 5 mg/dl în Luna 6 (CLEAR1: 29% față de 10%; CLEAR2: 35% față de 5%).

Criteriul de evaluare primar la pacienți cu afectare renală

În concordanță cu populația globală, proporția de pacienți cu afectare renală ușoară până la moderată (eGFR 30-89 ml/min) care au obținut concentrații plasmatice țintă ale acidului uric în Luna 6 a fost de 56% pentru lesinurad 200 mg față de 29% pentru placebo atunci când este adăugat la alopurinol, în doze care au variat de la 200 mg la 900 mg.

Rezultate clinice – episoadele acute de gută care au necesitat tratament

Rata episoadelor acute de gută care au necesitat tratament a fost mică și comparabilă cu placebo în ultimele 6 luni ale studiilor clinice randomizate (după întreruperea profilaxiei pentru episoadele acute de gută) cu scoruri mediane egale cu zero. În studiile de extensie de lungă durată, necontrolate, rata episoadelor acute de gută care au necesitat tratament suplimentar a scăzut la 60% din simptome care au intrat în studii de extensie și au continuat tratamentul cu lesinurad 200 mg concomitent cu alopurinol sau febuxostat până la un an suplimentar de tratament.

Rezultate clinice – utilizare concomitentă a tiazidelor

Scăderea constantă a concentrației serice a acidului uric a fost observată la pacienții din studiile clinice controlate cu placebo, care utilizau tratament cu diuretice tiazidice în combinație cu alopurinol.

Rezultate clinice – evenimente renale

În două studii controlate cu placebo cu durata de 12 luni, cu administrare de lesinurad concomitent cu alopurinol comparativ cu alopurinol în monoterapie (cu placebo), creșteri ale concentrației plasmatice a creatininei cuprinse între 1,5 ori și 2 ori peste valoarea inițială au fost observate la 4,4% dintre pacienții care au utilizat lesinurad 200 mg și 2,2% cu placebo; a fost observată creșterea creatininei serice de cel puțin 2 ori față de valoarea inițială la 1,5% dintre pacienții tratați cu lesinurad 200 mg și 0% dintre pacienții tratați cu placebo. Aceste creșteri ale creatininei serice s-au remis în general fără întreruperea tratamentului. Reacțiile adverse renale au fost raportate la pacienții care au utilizat lesinurad 200 mg (4,9%) comparativ cu placebo (4,2%), fiind urmate de întreruperea tratamentului la 1,0% pentru ambele configurații de tratament (vezi pct. 4.4).

Cea mai frecventă reacție adversă renală a fost creșterea creatininei sanguine (3,7% la pacienții care au utilizat lesinurad 200 mg față de 2,2% la pacienții care au utilizat placebo). La pacienții cu afectare renală moderată, incidența reacțiilor adverse renale a fost similară în toate grupurile de tratament: lesinurad 200 mg (13,4%) și placebo (12,5%). Reacțiile adverse renale grave, de exemplu insuficiență renală acută și afectare renală, au fost raportate la pacienții care au utilizat placebo (0,2%), dar nu și la pacienții care au utilizat lesinurad 200 mg.

Datele din studiile de extensie de lungă durată până la 52 luni au arătat că profilul de siguranță renală este similar cu cel observat în studiile clinice controlate cu placebo.

Pacienții cu istoric de litiază renală li s-a permis participarea la studiile cu durata de 12 luni, cu lesinurad în combinație cu alopurinol. În aceste studii, reacțiile adverse de tip litiază renală (nefrolitiază fiind cea mai frecventă) au fost raportate la pacienții tratați cu lesinurad 200 mg (0,5%) și placebo (1,2%).

Rezultate clinice – siguranța cardiovasculară

În studiile clinice randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo cu tratament combinat, incidența pacienților cu evenimente adverse cardiovasculare majore (EACM: deces de cauză cardiovasculară, infarct miocardic neletal sau accident vascular cerebral neletal), per 100 pacienți-ani de expunere, a fost de 0,60 (interval de încredere [II] 95% 0,15, 2,41) pentru placebo și 0,61 (II 95% 0,15, 2,43) pentru lesinurad 200 mg atunci când este utilizat în combinație cu alopurinol (CLEAR1 și CLEAR2). Nu a fost stabilită o relație cauzală cu lesinurad.

În aceleași studii, toți pacienții cu EACM care au fost tratați cu lesinurad 200 mg au avut un istoric de insuficiență cardiacă, accident vascular cerebral sau infarct miocardic. Analiza post-hoc într-o subgrupă de pacienți cu risc cardiovascular crescut la momentul inițial (așa cum este definit de accident ischemic tranzitoriu, angină pectorală, insuficiență cardiacă, infarct miocardic, boală vasculară periferică și/sau accident vascular cerebral) au evidențiat că incidența EACM a fost 0/39 pentru placebo și 2/43 pentru lesinurad 200 mg.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Duzallo la toate subgrupele de copii și adolescenți pentru tratamentul și prevenția hiperuricemiei (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Lesinurad

Biodisponibilitatea absolută a lesinuradului este de aproximativ 100%. Lesinuradul este absorbit rapid după administrare orală. Administrarea de Duzallo împreună cu alimente cu conținut ridicat de grăsimi/calorii nu a afectat ASC a lesinuradului, în timp ce C_{max} a fost redusă cu 46% și T_{max} a crescut de la 2 la 4,5 ore, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar.

În studiile clinice, lesinuradul a fost administrat împreună cu alimente deoarece scăderea acidului uric seric a fost îmbunătățită în condiții de aport alimentar (vezi pct. 4.2).

Lesinuradul este administrat sub forma unui amestec 50:50 de atropizomeri de lesinurad. Raportul dintre valorile ASC(0-24) ale atropizomerului 1 și atropizomerului 2 a fost de 44:56, deoarece atropizomerul 1 trece printr-o metabolizare mai extinsă decât atropizomerul 2, ceea ce determină o expunere plasmatică mai scăzută a atropizomerului 1 comparativ cu atropizomerul 2.

Alopurinol

Alopurinolul este absorbit rapid din tractul gastro-intestinal și se raportează că are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ o oră.

Administrarea de Duzallo împreună cu alimente cu conținut ridicat de grăsimi/calorii nu a afectat ASC a alopurinolului, în timp ce C_{max} a fost redusă cu 18% și T_{max} a crescut de la 1,25 la 3 ore, comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar. Valorile ASC și C_{max} pentru oxipurinol nu au fost afectate de alimente.

Distribuție

Lesinurad

Lesinuradul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatic (o legare mai mare de 98%), în principal de albumină. Legarea de proteinele plasmatic nu este alterată în mod semnificativ de insuficiența renală sau hepatică. Volumul de distribuție mediu al lesinuradului la starea de echilibru a fost de aproximativ 20 litri după administrarea pe cale intravenoasă. Raporturile plasmă-sânge medii ale valorilor ASC și C_{max} pentru lesinurad au fost aproximativ 1,8, indicând faptul că acesta nu a penetrat sau nu s-a partiționat în mare măsură în globulele sanguine roșii.

Alopurinol

Alopurinolul se leagă în mod neglijabil de proteinele plasmatic și, prin urmare, nu se consideră că variațiile de legare proteică ar altera semnificativ clearance-ul. Volumul de distribuție aparent al alopurinolului este de aproximativ 1,6 litri/kg, ceea ce sugerează o recaptare relativ extinsă în țesuturi. Nu s-au raportat concentrații tisulare ale alopurinolului la om, dar este probabil ca alopurinolul și oxipurinolul să fie prezente în concentrațiile cele mai mari în ficat și mucoasa intestinală, unde activitatea xantin-oxidazei este ridicată.

Metabolizare

Lesinurad

Lesinuradul prezintă metabolizare oxidativă, mai ales prin intermediul citocromului P450 (CYP) 2C9 la metabolitul intermediar M3c (nedetectat *in vivo*) și este metabolizat ulterior de epoxid-hidrolază microzomală (EHm) la metabolitul M4; există o contribuție minimă de la izoenzimele CYP1A1, CYP2C19 și CYP3A la metabolismul lesinuradului. Atropizomerul 1 este extensiv metabolizat de CYP2C9 în timp ce atropizomerul 2 este minim metabolizat atât de CYP2C9, cât și de CYP3A4. Metaboliții nu sunt cunoscuți ca având o contribuție la efectul lesinuradului de reducere a acidului uric.

Alopurinol

Principalul metabolit al alopurinolului este oxipurinolul. Printre ceilalți metaboliți ai alopurinolului se numără alopurinol-ribozidă și oxipurinol-7-ribozidă.

Eliminare

Lesinurad

Clearance-ul renal este de 25,6 ml/min (coeficient de variație, CV= 56%). Lesinuradul este legat într-o mare măsură de proteine și clearance-ul renal este crescut (comparativ cu rata de filtrare glomerulară obișnuită la om), indicând faptul că secreția activă are un rol important în excreția renală a lesinuradului. Într-un interval de 7 zile după administrarea unei doze unice de lesinurad marcat radioactiv, 63% din doza administrată marcată radioactiv a fost recuperată în urină și 32% din doza administrată, marcată radioactiv, a fost recuperată în materiile fecale. Cea mai mare parte a radioactivității urinare (> 60% din doză) a fost recuperată în primele 24 ore. Lesinuradul în formă nemodificată la nivel urinar a reprezentat aproximativ 30% din doză. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) pentru lesinurad a fost de aproximativ 5 ore după o doză unică. Lesinuradul nu se acumulează după administrarea unor doze multiple.

Alopurinol

Aproximativ 20% din aportul de alopurinol este excretat în materiile fecale. Eliminarea alopurinolului are loc în principal prin conversie metabolică în oxipurinol, prin xantin-oxidază și aldehyd-oxidază, mai puțin de 10% din substanța activă nemodificată excretându-se în urină. Alopurinolul are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 0,5 până la 1,5 ore.

Oxipurinolul este un inhibitor mai puțin puternic al xantin-oxidazei decât alopurinolul, însă timpul de înjumătățire plasmatică al oxipurinolului este mult mai îndelungat. Se estimează că variază între 13 și 30 ore la om. Prin urmare, inhibiția eficientă a xantin-oxidazei este menținută pe parcursul unei perioade de 24 ore cu o singură doză zilnică de alopurinol. Pacienții cu funcție renală normală vor acumula oxipurinolul în organism, până la atingerea concentrației plasmatice la starea de echilibru a oxipurinolului. Acești pacienți, care iau alopurinol 300 mg pe zi, vor avea în general concentrații plasmatice de oxipurinol de 5-10 mg/litru.

Oxipurinolul este eliminat nemodificat în urină, dar are un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare lung deoarece este supus reabsorbției tubulare. Valorile raportate pentru timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare variază între 13,6 ore și 29 ore. Discrepanțele majore dintre aceste valori pot fi justificate de variațiile de design al studiilor și/sau de clearance al creatininei la pacienți.

Liniaritate/Non-liniaritate

După administrarea mai multor doze zilnice de lesinurad, nu au existat dovezi ale apariției unor modificări în funcție de timp ale proprietăților farmacocinetice, iar proporționalitatea dozei a fost menținută.

Evaluarea interacțiunilor *in vitro*

Lesinuradul este în principal metabolizat de CYP2C9 și EHm și, într-o măsură mai mică, de izoenzimele CYP1A1, CYP2C19 și CYP3A. *In vitro*, lesinuradul este un inhibitor al izoenzimei CYP2C8, dar nu și al izoenzimelor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 și EHm. În plus, lesinuradul este un inductor *in vitro* al CYP2B6 și CYP3A prin receptorul androstan constitutiv (CAR)/receptorul X pregnan (PXR). *In vivo*, lesinuradul nu este nici un inhibitor, nici un inductor al CYP2C9 și 2C8, dar este un inductor slab până la moderat al CYP3A. CYP2B6 nu a fost studiat *in vivo*.

Lesinuradul este substrat pentru OATP1B1, OAT1, OAT3 și OCT1. *In vitro*, lesinuradul este un inhibitor al OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 și OCT1 la concentrații plasmatice relevante clinic. Cu toate acestea, activitatea *in vitro* a OATP1B1, OAT1, OAT3 și OCT1 nu a fost afectată de lesinurad. Lesinuradul nu este un inhibitor *in vitro* al glicoproteinei P, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K și BSEP.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Lesinurad

Analiza datelor de farmacocinetică populațională din studiile clinice la pacienți cu gută tratați pe o perioadă de până la 12 luni a estimat creșterea expunerii la lesinurad de aproximativ 12%, 31% și 65% la pacienții cu afectare renală ușoară, moderată și, respectiv, severă comparativ cu pacienții cu funcție renală normală.

După administrarea unei doze unice de lesinurad unor persoane cu afectare renală, comparativ cu persoanele cu funcție renală normală, C_{max} și ASC pentru lesinurad au fost cu 36% și, respectiv, cu 30% mai mari (200 mg) la pacienții cu afectare renală ușoară (eClCr 60-89 ml/min), cu 20% și 73% mai mari (200 mg) și cu 3% și 50% mai mari (400 mg) la pacienții cu afectare renală moderată (eClCr 30-59 ml/min) și cu 13% mai mare și 113% mai mare (400 mg) la pacienții cu afectare renală severă (eClCr < 30 ml/min).

Alopurinol

Clearance-ul alopurinolului și oxipurinolului este redus în mare măsură la pacienții cu funcție renală diminuată, ceea ce duce la concentrații plasmatice mai mari în cazul terapiei cronice. Pacienții cu afectare renală, la care valorile clearance-ului creatininei sunt între 10 și 20 ml/min, au avut concentrații plasmatice de alopurinol de aproximativ 30 mg/litru după tratamentul îndelungat cu alopurinol 300 mg pe zi. Aceasta este, aproximativ, concentrația care ar fi atinsă cu doze de 600 mg/zi la persoanele cu funcție renală normală. Prin urmare, este necesară reducerea dozei de alopurinol la pacienții cu afectare renală (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

După administrarea unei doze unice de lesinurad 400 mg la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh clasa A) sau moderată (Child-Pugh clasa B), C_{max} pentru lesinurad a fost comparabilă, iar ASC pentru lesinurad a fost cu 7% și, respectiv, 33% mai mare, comparativ cu persoanele cu funcție hepatică normală. Nu există experiență clinică la pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh clasa C).

Metabolizare redusă prin izoenzima CYP2C9

Aproximativ jumătate din doza orală de lesinurad este eliminată prin metabolizare CYP2C9. Efectul genotipului CYP2C9 asupra farmacocineticii lesinuradului a fost studiat la 8 voluntari sănătoși și 59 pacienți cu gută, după administrarea zilnică a lesinurad în doze de la 200 mg la 600 mg, în absența sau prezența unui inhibitor de xantin-oxidază. La doza de 400 mg, atunci când a fost comparată cu metabolizarea extensivă a izoenzimei CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N= 41]), creșterea expunerii la lesinurad a fost observată în cazul persoanelor cu metabolizare CYP2C9 intermediară (CYP2C9 *1/*3 [N= 4], creștere de aproximativ 22% a ASC) și în cazul celor cu metabolizare CYP2C9 redusă (CYP2C9 *3/*3 [N= 1], creștere de aproximativ 111% a ASC) asociată cu creșterea eliminării renale a lesinurad. Cu toate acestea, valorile individuale s-au menținut în intervalul observat la persoanele cu metabolizare extensivă.

Pacienții cunoscuți sau la care se suspectează o rată redusă de metabolizare CYP2C9 pe baza istoricului sau experiențelor anterioare cu alte substraturi CYP2C9, trebuie să utilizeze cu precauție Duzallo (vezi pct. 4.4).

Alte grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei datelor de farmacocinetică populațională, vârsta, sexul, rasa și etnia nu au un efect semnificativ clinic asupra farmacocineticii lesinuradului. Pe baza simulărilor de modelare farmacocinetică, pacienții cu afectare renală moderată și activitate CYP2C9 redusă (administrare concomitentă a unui inhibitor CYP2C9 sau a unui metabolizator slab CYP2C9) se preconizează să aibă o creștere a ASC de aproximativ 200% în comparație cu funcția renală normală și activitatea CYP2C9 intactă.

Farmacocinetica la vârstnici

Este puțin probabil ca cinetica alopurinolului să fie alterată altfel decât ca urmare a deteriorării funcției renale (vezi pct. 5.2, afectarea renală).

5.3 Date preclinice de siguranță

Lesinurad

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

Alopurinol

În studiile la animale, utilizarea pe termen lung a dozelor de alopurinol a avut ca rezultat formarea precipitațiilor de xantină, ceea ce a condus la modificări ale tractului urinar.

Studiile *in vitro* și *in vivo* derulate până în prezent nu au indicat dovezi de potențial mutagen sau carcinogen.

Un studiu pe șoareci cărora li s-au administrat doze intraperitoneale de 50 sau 100 mg/kg în zilele 10 sau 13 de gestație a arătat anomalii fetale, cu toate că într-un studiu similar pe șobolani, la doze de 120 mg/kg în ziua 12 de gestație, nu s-au observat anomalii.

Studiile extinse cu doze orale mari de alopurinol la șoareci de până la 100 mg/kg/zi, la șobolani de până la 200 mg/kg/zi și la iepuri de până la 150 mg/kg/zi, în zilele 8 și 16 de gestație nu au indicat efecte teratogene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Hidroxipropilceluloză
Celuloză microcristalină
Lactoză monohidrat
Crospovidonă
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză
Dioxid de titan (E171)
Triacetină
Oxid galben de fer (E172)
Oxid roșu de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister opac (PVC/PVdC/aluminiu).
Mărimi de ambalaj cu 10, 30 sau 100 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamentul nu mai este autorizat

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

Medicamentul nu mai este autorizat

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Medicamentul nu mai este autorizat

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE pentru 10, 30 și 100 comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duzallo 200 mg/200 mg comprimate filmate
alopurinol/lesinurad

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține alopurinol 200 mg și lesinurad 200 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate
30 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA ÎNDEMÎNA ȘI ÎNDEMÎNA COPIILOR

A nu se lăsa la îndemâna și îndemâna copiilor.

7. ALTA(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1300/001	30 comprimate filmate
EU/1/18/1300/002	100 comprimate filmate
EU/1/18/1300/005	10 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

duzallo 200 mg/200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Duzallo 200 mg/200 mg comprimate filmate
alopurinol/lesinurad

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Grünenthal GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE pentru 10, 30 și 100 comprimate filmate****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Duzallo 300 mg/200 mg comprimate filmate
alopurinol/lesinurad

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține alopurinol 300 mg și lesinurad 200 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

10 comprimate filmate
30 comprimate filmate
100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor.

7. ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL****11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1300/003	30 comprimate filmate
EU/1/18/1300/004	100 comprimate filmate
EU/1/18/1300/006	10 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

duzallo 300 mg/200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Duzallo 300 mg/200 mg comprimate filmate
alopurinol/lesinurad

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Grünenthal GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

Medicamentul nu mai este autorizat

B. PROSPECTUL

Medicamentul nu mai este autorizat

Prospect: Informații pentru pacient

Duzallo 200 mg/200 mg comprimate filmate alopurinol/lesinurad

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Duzallo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Duzallo
3. Cum să luați Duzallo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Duzallo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Duzallo și pentru ce se utilizează

Duzallo conține substanțele active alopurinol și lesinurad. Este utilizat în tratamentul gutei la pacienți adulți, în cazul în care tratamentul numai cu alopurinol nu controlează guta. Guta este un tip de artrită cauzată de acumularea de cristale de acid uric în jurul articulațiilor. Prin reducerea cantității de acid uric din sânge, Duzallo oprește acumularea și poate preveni afectarea viitoare a articulației.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Duzallo

Nu luați Duzallo:

- dacă sunteți alergic la alopurinol, lesinurad sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți sindrom de liză tumorală – distrugerea rapidă a celulelor canceroase, care determină creșterea cantității de acid uric.
- dacă aveți sindrom Lesch-Nyhan – o boală genetică rară, care se manifestă din copilărie și în care dacă există o cantitate prea mare de acid uric în sânge.
- dacă rinichii dumneavoastră funcționează foarte precar sau dacă aveți boală renală în stadiu terminal (când rinichii nu mai funcționează suficient de bine pentru a răspunde necesarului corpului)
- dacă v-a fost efectuat un transplant de rinichi
- dacă vi se efectuează dializă renală.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Duzallo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți sau ați avut insuficiență cardiacă sau alte probleme la nivelul inimii
 - guta se agravează
- Unele persoane pot avea mai multe crize gutoase acute (durere și umflare bruscă și severă a unei articulații, numite și episod acut de gută) atunci când încep să ia Duzallo și în primele săptămâni sau luni de tratament. Dacă aceasta se întâmplă, continuați să luați Duzallo și discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Medicamentul acționează în continuare pentru reducerea acidului uric. În timp, crizele gutoase acute vor fi mai puțin frecvente dacă continuați să luați Duzallo așa cum ați fost sfătuit de medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate da alte medicamente care să ajute la prevenirea sau tratarea simptomelor crizelor gutoase acute și vă va spune cât timp să luați aceste medicamente.
- aveți tulburări ale glandei tiroide

Erupție trecătoare pe piele și simptome la nivelul pielii

La pacienții care au luat alopurinol au apărut erupții trecătoare pe piele grave (sindrom de hipersensibilitate, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică). Erupția trecătoare pe piele poate presupune ulceratii ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și conjunctivită (roșirea și umflarea ochilor). Aceste erupții trecătoare pe piele grave apar deseori după simptome similare gripei precum febră, durere de cap, dureri în corp. Erupția trecătoare pe piele poate acoperi părți extinse ale corpului, fiind însoțită de apariția de vezicule și descumări ale pielii. Aceste reacții grave la nivelul pielii pot fi mai frecvente la:

- persoane de origine chineză Han, thailandeză sau coreeană
- persoane care au probleme cu rinichii și iau acest medicament și un diuretic (un medicament care crește cantitatea de urină) în același timp

Dacă manifestați o erupție trecătoare pe piele sau oricare dintre aceste simptome la nivelul pielii, **opriți administrarea acestui medicament și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Probleme cu rinichii

Duzallo poate cauza probleme grave la nivelul rinichilor (vezi pct. 4). Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră înainte de a începe administrarea Duzallo și în timpul tratamentului cu Duzallo. Medicul dumneavoastră poate să oprească tratamentul cu Duzallo dacă analizele dumneavoastră de sânge arată modificarea modului în care funcționează rinichii dumneavoastră sau dacă prezentați simptome ale unor probleme ale rinichilor. Medicul dumneavoastră vă poate spune să reluați tratamentul cu Duzallo atunci când funcția rinichilor se îmbunătățește.

Copii și adolescenți

Duzallo nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Duzallo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece Duzallo poate afecta modul în care acționează unele dintre celelalte medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul în care acționează Duzallo.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- acid acetilsalicilic – pentru a calma febra și durerea, în doze mai mari de 325 mg pe zi
- medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, de exemplu, inhibitori ECA, comprimate pentru eliminarea apei (diuretice – medicamente care cresc cantitatea de urină eliminată) și blocante ale canalelor de calciu, de exemplu amlodipină
- medicamente pentru tratamentul colesterolului crescut, de exemplu, simvastatină
- fluconazol – pentru tratamentul infecțiilor fungice
- amiodaronă – pentru tratamentul problemelor de ritm al inimii
- acid valproic, valpromidă, fenitoină sau carbamazepină – pentru prevenirea convulsiilor (crizelor epileptice), tulburărilor de dispoziție și prevenirea migrenelor
- bupropionă – pentru tratamentul depresiei sau pentru a ajuta în renunțarea la fumat
- sildenafil – pentru tratamentul disfuncției erectile la bărbați

- contraceptive – utilizate pentru prevenirea unei sarcini, inclusiv contraceptive orale (cum este „pilula”), injectabile, sub formă de plasturi sau implanturi
- anticoagulante cumarinice – pentru prevenirea și tratamentul cheagurilor de sânge
- antibiotice precum ampicilina sau amoxicilina
- medicamente pentru tratamentul SIDA/HIV, de exemplu didanozină, efavirenz
- clorpropamidă, utilizată pentru tratamentul diabetului zaharat
- teofilină, utilizată pentru tratamentul problemelor de respirație
- medicamente utilizate pentru reducerea răspunsului imunitar (imunosupresoare), de exemplu ciclosporină, azatioprină
- vidarabină, utilizată pentru tratarea herpesului sau vărsatului de vânt
- citostatice (de exemplu, ciclofosfamidă, doxorubicină, bleomicină, procarbazină, agenți alchilanți, mercaptopurină), utilizate pentru tratarea cancerului sau bolilor reumatice
- hidroxid de aluminiu, utilizat pentru tratarea pirozisului și indigestiei acide (trebuie să păstrați un interval de cel puțin 3 ore între administrarea celor două medicamente)

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului sau farmacistului înainte să luați Duzallo.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Este de preferat să evitați utilizarea Duzallo dacă sunteți gravidă. Adresați-vă medicului pentru recomandări.

Duzallo nu este recomandat în timpul alăptării, întrucât alopurinolul trece în laptele uman.

Contracepția hormonală (inclusiv formele farmaceutice orale, injectabile, transdermice și implantabile) se poate să nu fie eficace atunci când luați concomitent Duzallo. Trebuie luate în considerare alte metode contraceptive. Adresați-vă medicului pentru recomandări.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Duzallo vă poate face să vă simțiți somnoros, amețit sau instabil. Nu conduceți sau nu folosiți utilaje dacă sunteți afectat.

Duzallo conține lactoză

Comprimatele de Duzallo conțin lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Duzallo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Alegerea concentrației de doză pentru Duzallo depinde de doza de alopurinol administrată deja sub formă de comprimat(e) individual(e) și va fi decisă de medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă sunt în continuare necesare dozele suplimentare de alopurinol.

Duzallo este un comprimat care se administrează pe cale orală. Doza recomandată este 1 comprimat o dată pe zi dimineata.

Nu luați mai mult de un 1 comprimat pe zi.

Înghițiți comprimatul întreg cu apă și după micul dejun, dimineata. Beți multă apă în timpul zilei pentru a reduce riscul de pietre la rinichi.

Dacă luați mai mult Duzallo decât trebuie

Dacă luați mai mult medicament decât trebuie, discutați cu medicul sau mergeți la cel mai apropiat spital imediat. Se poate să aveți o senzație de rău sau o stare de rău, amețeli sau diaree.

Dacă uitați să luați Duzallo

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Așteptați și luați următoarea doză de Duzallo în dimineața următoare.

Dacă încetați să luați Duzallo

Nu încetați să luați Duzallo fără a discuta cu medicul dumneavoastră mai întâi, chiar dacă vă simțiți mai bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Probleme cu rinichii

Dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse, **opriți administrarea Duzallo și mergeți imediat la medic**, deoarece pot fi semne ale unei probleme la nivelul rinichilor – puteți avea nevoie de tratament medical de urgență.

Semnele pot include:

Mai puțin frecvente – pot afecta până la 1 din 100 persoane

- durere într-o parte (sub coaste și deasupra osului șoldului),
- greață,
- vărsături,
- modificări ale urinării sau dificultăți la urinare,
- senzație de oboseală sau stare de rău sau pierderea poftei de mâncare.

Hipersensibilitate

Dacă aveți o reacție de hipersensibilitate (alergică), **încetați să utilizați Duzallo și adresați-vă imediat unui medic**.

Semnele pot include:

Mai puțin frecvente – pot afecta mai puțin de 1 din 100 persoane

- descumare pe piele, furuncule sau ulcerații la nivelul buzelor și gurii
- foarte rar, semnele pot include respirație șuierătoare bruscă, anomalii ale băților inimii sau senzație de apăsare în piept și colaps.
- febră, erupție trecătoare pe piele, durere de articulații și anomalii ale testelor de sânge și ale funcției ficatului (acestea pot fi semne ale unei tulburări de sensibilitate multi-organ)

Rare – pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- erupții trecătoare pe piele care pot pune viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică), care apar inițial ca niște pete roșiatice în formă de cercuri concentrice sau pete circulare, deseori cu vezicule centrale, pe torace. Alte semne la care trebuie să fiți atent includ:
 - o ulcerații ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și conjunctivă (înroșirea și umflarea ochilor)
 - o vezicule răspândite pe tot corpul sau descumare extinsă a pielii
 - o simptome asemănătoare gripei

Foarte rare – pot afecta până la 1 din 10000 persoane

- umflarea buzelor, limbii, feței, gâtului, dificultate la înghițire sau de respirație sau proeminente roșii pe piele însoțite de mâncărimi/urticarie (angioedem)
- Duzallo poate afecta sângele, ceea ce poate cauza învinetire cu mai multă ușurință decât de obicei, sau puteți avea durere în gât sau alte semne de infecție. Aceste efecte apar, de obicei, la persoanele cu probleme de ficat sau rinichi (agranulocitoză).

Alte reacții adverse

Frecvente – pot afecta până la 1 din 10 persoane

- concentrație crescută a hormonului de stimulare tiroidiană în sânge,
- gripă,
- durere de cap,
- teste de sânge care arată creșterea creatininei (care poate fi un semn de probleme cu rinichi),
- pirozis (reflux de acid din stomac),
- erupție trecătoare pe piele.

Mai puțin frecvente – pot afecta până la 1 din 100 persoane

- pietre la rinichi,
- funcție necorespunzătoare a rinichilor,
- reacții la nivelul pielii, inclusiv roșeață, mâncărimi ale pielii, erupție trecătoare pe piele (urticarie) și erupții pe piele la expunerea la soare,
- deshidratare (pierdere de prea multe lichide din corp),
- senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături),
- diaree,
- rezultate anormale ale testelor funcției ficatului.

Rare – pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- tulburare a ficatului (hepatită).

Foarte rare – pot afecta până la 1 din 10000 persoane

- durere în piept, bătăi lente ale inimii, tensiune arterială mare sau puls lent,
- vărsături cu sânge (hematemeză recurentă), prezența excesivă a grăsimilor în scaun (steatoree),
- inflamația membranelor mucoase ale gurii (stomatită), modificarea frecvenței scaunelor (modificări ale mișcărilor intestinale),
- căderea sau decolorarea părului,
- metabolizare anormală a glucozei (diabet zaharat; se poate ca medicul dumneavoastră să vă măsoare nivelurile glicemiei dacă se întâmplă acest lucru),
- concentrații ridicate de colesterol în sânge (hiperlipidemie),
- depresie,
- comă,
- slăbiciune, amorțeală, instabilitate pe picioare, incapacitatea de a vă mișca mușchii (paralizie) sau pierderea cunoștinței,
- incapacitatea de a vă controla mișcările mușchilor (ataxie),
- senzație de furnicături, gâdilat, înțepături sau arsuri pe piele (parestezie),
- durere de cap, amețală, moleșală sau tulburări de vedere,
- aspect tulbure al ochiului (cataractă),
- modificare a gustului,
- sânge în urină (hematurie),
- infertilitate masculină sau disfuncție erectilă,
- mărirea sânilor, atât la bărbați cât și la femei,
- acumularea de lichid care conduce la umflare (edem), îndeosebi la nivelul gleznelor,
- dureri musculare,
- furuncul dureros pe piele,
- leziuni ale nervilor care pot cauza amorțeală, durere și slăbiciune.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Duzallo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Duzallo

Substanțele active sunt alopurinol și lesinurad.

Fiecare comprimat filmat de Duzallo 200 mg / 200 mg conține alopurinol 200 mg și lesinurad 200 mg.

Celelalte componente sunt:

- nucleul comprimatului: hidroxipropilceluloză, celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, crospovidonă, stearat de magneziu
- filmul comprimatului: hipromeloză, dioxid de titan (E171), triacetină, oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172)

Cum arată Duzallo și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Duzallo 200 mg/200 mg sunt comprimate oblongi de culoare roz deschis și sunt inscripționate cu „LES200” și „ALO200” pe o parte.

Comprimatele de Duzallo 200 mg/200 mg sunt disponibile în blistere de 10, 30 și 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru pacient

Duzallo 300 mg/200 mg comprimate filmate alopurinol/lesinurad

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Duzallo și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Duzallo
3. Cum să luați Duzallo
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Duzallo
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Duzallo și pentru ce se utilizează

Duzallo conține substanțele active alopurinol și lesinurad. Este utilizat în tratamentul gutei la pacienți adulți, în cazul în care tratamentul numai cu alopurinol nu controlează guta. Guta este un tip de artrită cauzată de acumularea de cristale de acid uric în jurul articulațiilor. Prin reducerea cantității de acid uric din sânge, Duzallo oprește acumularea și poate preveni afectarea viitoare a articulației.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Duzallo

Nu luați Duzallo:

- dacă sunteți alergic la alopurinol, lesinurad sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți sindrom de liză tumorală – distrugerea rapidă a celulelor canceroase, care determină creșterea cantității de acid uric.
- dacă aveți sindrom Lesch-Nyhan – o boală genetică rară, care se manifestă din copilărie și în care dacă există o cantitate prea mare de acid uric în sânge.
- dacă rinichii dumneavoastră funcționează foarte precar sau dacă aveți boală renală în stadiu terminal (când rinichii nu mai funcționează suficient de bine pentru a răspunde necesarului corpului)
- dacă v-a fost efectuat un transplant de rinichi
- dacă vi se efectuează dializă renală.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Duzallo, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți sau ați avut insuficiență cardiacă sau alte probleme la nivelul inimii

- guta se agravează
Unele persoane pot avea mai multe crize gutoase acute (durere și umflare bruscă și severă a unei articulații, numite și episod acut de gută) atunci când încep să ia Duzallo și în primele săptămâni sau luni de tratament. Dacă aceasta se întâmplă, continuați să luați Duzallo și discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul. Medicamentul acționează în continuare pentru reducerea acidului uric. În timp, crizele gutoase acute vor fi mai puțin frecvente dacă continuați să luați Duzallo așa cum ați fost sfătuit de medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă poate da alte medicamente care să ajute la prevenirea sau tratarea simptomelor crizelor gutoase acute și vă va spune cât timp să luați aceste medicamente.
- aveți tulburări ale glandei tiroide

Erupție trecătoare pe piele și simptome la nivelul pielii

La pacienții care au luat alopurinol au apărut erupții trecătoare pe piele grave (sindrom de hipersensibilitate, sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică). Erupția trecătoare pe piele poate presupune ulceratii ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și conjunctivită (înroșirea și umflarea ochilor). Aceste erupții trecătoare pe piele grave apar deseori după simptome similare gripei precum febră, durere de cap, dureri în corp. Erupția trecătoare pe piele poate acoperi părți extinse ale corpului, fiind însoțită de apariția de vezicule și descumări ale pielii. Aceste reacții grave la nivelul pielii pot fi mai frecvente la:

- persoane de origine chineză Han, thailandeză sau coreeană
- persoane care au probleme cu rinichii și iau acest medicament și un diuretic (un medicament care crește cantitatea de urină) în același timp

Dacă manifestați o erupție trecătoare pe piele sau oricare dintre aceste simptome la nivelul pielii, **opriți administrarea acestui medicament și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.**

Probleme cu rinichii

Duzallo poate cauza probleme grave la nivelul rinichilor (vezi pct. 4). Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră înainte de a începe administrarea Duzallo și în timpul tratamentului cu Duzallo. Medicul dumneavoastră poate să oprească tratamentul cu Duzallo dacă analizele dumneavoastră de sânge arată modificarea modului în care funcționează rinichii dumneavoastră sau dacă prezentați simptome ale unor probleme ale rinichilor. Medicul dumneavoastră vă poate spune să reluați tratamentul cu Duzallo atunci când funcția rinichilor se îmbunătățește.

Copii și adolescenți

Duzallo nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani.

Duzallo împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta deoarece Duzallo poate afecta modul în care acționează unele dintre celelalte medicamente. De asemenea, unele medicamente pot afecta modul în care acționează Duzallo.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- acid acetilsalicilic – pentru a calma febra și durerea, în doze mai mari de 325 mg pe zi
- medicamente pentru tratamentul tensiunii arteriale mari, de exemplu, inhibitori ECA, comprimate pentru eliminarea apei (diuretice – medicamente care cresc cantitatea de urină eliminată) și blocante ale canalelor de calciu, de exemplu amlodipină
- medicamente pentru tratamentul colesterolului crescut, de exemplu, simvastatină
- fluconazol – pentru tratamentul infecțiilor fungice
- amiodaronă – pentru tratamentul problemelor de ritm al inimii
- acid valproic, valpromidă, fenitoină sau carbamazepină – pentru prevenirea convulsiilor (crizelor epileptice), tulburărilor de dispoziție și prevenirea migrenelor
- bupropionă – pentru tratamentul depresiei sau pentru a ajuta în renunțarea la fumat
- sildenafil – pentru tratamentul disfuncției erectile la bărbați

- contraceptive – utilizate pentru prevenirea unei sarcini, inclusiv contraceptive orale (cum este „pilula”), injectabile, sub formă de plasturi sau implanturi
- anticoagulante cumarinice – pentru prevenirea și tratamentul cheagurilor de sânge
- antibiotice precum ampicilina sau amoxicilina
- medicamente pentru tratamentul SIDA/HIV, de exemplu didanozină, efavirenz
- clorpropamidă, utilizată pentru tratamentul diabetului zaharat
- teofilină, utilizată pentru tratamentul problemelor de respirație
- medicamente utilizate pentru reducerea răspunsului imunitar (imunosupresoare), de exemplu ciclosporină, azatioprină
- vidarabină, utilizată pentru tratarea herpesului sau vărsatului de vânt
- citostatice (de exemplu, ciclofosfamidă, doxorubicină, bleomicină, procarbazină, agenți alchilanți, mercaptopurină), utilizate pentru tratarea cancerului sau bolilor reumatice
- hidroxid de aluminiu, utilizat pentru tratarea pirozisului și indigestiei acide (trebuie să păstrați un interval de cel puțin 3 ore între administrarea celor două medicamente)

Dacă oricare dintre cele de mai sus este valabilă pentru dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului sau farmacistului înainte să luați Duzallo.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Este de preferat să evitați utilizarea Duzallo dacă sunteți gravidă. Adresați-vă medicului pentru recomandări.

Duzallo nu este recomandat în timpul alăptării, întrucât alopurinolul trece în laptele uman.

Contracepția hormonală (inclusiv formele farmaceutice orale, injectabile, transdermice și implantabile) se poate să nu fie eficace atunci când luați concomitent Duzallo. Trebuie luate în considerare alte metode contraceptive. Adresați-vă medicului pentru recomandări.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Duzallo vă poate face să vă simțiți somnoros, amețit sau instabil. Nu conduceți sau nu folosiți utilaje dacă sunteți afectat.

Duzallo conține lactoză

Comprimatele de Duzallo conțin lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat ca aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Duzallo

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Alegerea concentrației de doză pentru Duzallo depinde de doza de alopurinol administrată deja sub formă de comprimat(e) individual(e) și va fi decisă de medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă sunt în continuare necesare dozele suplimentare de alopurinol.

Duzallo este un comprimat care se administrează pe cale orală. Doza recomandată este 1 comprimat o dată pe zi dimineața.

Nu luați mai mult de un 1 comprimat pe zi.

Înghițiți comprimatul întreg cu apă și după micul dejun, dimineața. Beți multă apă în timpul zilei pentru a reduce riscul de pietre la rinichi.

Dacă luați mai mult Duzallo decât trebuie

Dacă luați mai mult medicament decât trebuie, discutați cu medicul sau mergeți la cel mai apropiat spital imediat. Se poate să aveți o senzație de rău sau o stare de rău, amețeli sau diaree.

Dacă uitați să luați Duzallo

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată. Așteptați și luați următoarea doză de Duzallo în dimineața următoare.

Dacă încetați să luați Duzallo

Nu încetați să luați Duzallo fără a discuta cu medicul dumneavoastră mai întâi, chiar dacă vă simțiți mai bine.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Probleme cu rinichii

Dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse, **opriți administrarea Duzallo și mergeți imediat la medic**, deoarece pot fi semne ale unei probleme la nivelul rinichilor – puteți avea nevoie de tratament medical de urgență.

Semnele pot include:

Mai puțin frecvente – pot afecta până la 1 din 100 persoane

- durere într-o parte (sub coaste și deasupra osului șoldului),
- greață,
- vărsături,
- modificări ale urinării sau dificultăți la urinare,
- senzație de oboseală sau stare de rău sau pierderea poftei de mâncare.

Hipersensibilitate

Dacă aveți o reacție de hipersensibilitate (alergică), **încetați să utilizați Duzallo și adresați-vă imediat unui medic**.

Semnele pot include:

Mai puțin frecvente – pot afecta mai puțin de 1 din 100 persoane

- descumare pe piele, furuncule sau ulcerații la nivelul buzelor și gurii
- foarte rar, semnele pot include respirație șuierătoare bruscă, anomalii ale băților inimii sau senzație de apăsare în piept și colaps.
- febră, erupție trecătoare pe piele, durere de articulații și anomalii ale testelor de sânge și ale funcției ficatului (acestea pot fi semne ale unei tulburări de sensibilitate multi-organ)

Rare – pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- erupții trecătoare pe piele care pot pune viața în pericol (sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică), care apar inițial ca niște pete roșiatice în formă de cercuri concentrice sau pete circulare, deseori cu vezicule centrale, pe torace. Alte semne la care trebuie să fiți atent includ:
 - o ulcerații ale gurii, gâtului, nasului, organelor genitale și conjunctivă (înroșirea și umflarea ochilor)
 - o vezicule răspândite pe tot corpul sau descumare extinsă a pielii
 - o simptome asemănătoare gripei

Foarte rare – pot afecta până la 1 din 10000 persoane

- umflarea buzelor, limbii, feței, gâtului, dificultate la înghițire sau de respirație sau proeminente roșii pe piele însoțite de mâncărimi/urticarie (angioedem)
- Duzallo poate afecta sângele, ceea ce poate cauza învinetire cu mai multă ușurință decât de obicei, sau puteți avea durere în gât sau alte semne de infecție. Aceste efecte apar, de obicei, la persoanele cu probleme de ficat sau rinichi (agranulocitoză).

Alte reacții adverse

Frecvente – pot afecta până la 1 din 10 persoane

- concentrație crescută a hormonului de stimulare tiroidiană în sânge,
- gripă,
- durere de cap,
- teste de sânge care arată creșterea creatininei (care poate fi un semn de probleme cu rinichi),
- pirozis (reflux de acid din stomac),
- erupție trecătoare pe piele.

Mai puțin frecvente – pot afecta până la 1 din 100 persoane

- pietre la rinichi,
- funcție necorespunzătoare a rinichilor,
- reacții la nivelul pielii, inclusiv roșeață, mâncărimi ale pielii, erupție trecătoare pe piele (urticarie) și erupții pe piele la expunerea la soare,
- deshidratare (pierdere de prea multe lichide din corp),
- senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături),
- diaree,
- rezultate anormale ale testelor funcției ficatului.

Rare – pot afecta până la 1 din 1000 persoane

- tulburare a ficatului (hepatită).

Foarte rare – pot afecta până la 1 din 10000 persoane

- durere în piept, bătăi lente ale inimii, tensiune arterială mare sau puls lent,
- vărsături cu sânge (hematemeză recurentă), prezența excesivă a grăsimilor în scaun (steatoree),
- inflamația membranelor mucoase ale gurii (stomatită), modificarea frecvenței scaunelor (modificări ale mișcărilor intestinale),
- căderea sau decolorarea părului,
- metabolizare anormală a glucozei (diabet zaharat; se poate ca medicul dumneavoastră să vă măsoare nivelurile glicemiei dacă se întâmplă acest lucru),
- concentrații ridicate de colesterol în sânge (hiperlipidemie),
- depresie,
- comă,
- slăbiciune, amorțeală, instabilitate pe picioare, incapacitatea de a vă mișca mușchii (paralizie) sau pierderea cunoștinței,
- incapacitatea de a vă controla mișcările mușchilor (ataxie),
- senzație de furnicături, gâdilat, înțepături sau arsuri pe piele (parestezie),
- durere de cap, amețală, moleșală sau tulburări de vedere,
- aspect tulbure al ochiului (cataractă),
- modificare a gustului,
- sânge în urină (hematurie),
- infertilitate masculină sau disfuncție erectilă,
- mărirea sânilor, atât la bărbați cât și la femei,
- acumularea de lichid care conduce la umflare (edem), îndeosebi la nivelul gleznelor,
- dureri musculare,
- furuncul dureros pe piele,
- leziuni ale nervilor care pot cauza amorțeală, durere și slăbiciune.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Duzallo

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau blister după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Duzallo

Substanțele active sunt alopurinol și lesinurad.

Fiecare comprimat filmat de Duzallo 300 mg / 200 mg conține alopurinol 300 mg și lesinurad 200 mg.

Celelalte componente sunt:

- nucleul comprimatului: hidroxipropilceluloză, celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, crospovidonă, stearat de magneziu
- filmul comprimatului: hipromeloză, dioxid de titan (E171), triacetină, oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172)

Cum arată Duzallo și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Duzallo 300 mg/200 mg sunt comprimate oblongi de culoare portocalie până la ușor maronie și sunt inscripționate cu „LES200” și „ALO300” pe o parte.

Comprimatele de Duzallo 300 mg/200 mg sunt disponibile în blistere de 10, 30 și 100 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Portugal

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Tel: + 46 (0)86434060

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

United Kingdom

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

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.