

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Duzallo 200 mg/200 mg filmom obalené tablety

Duzallo 300 mg/200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Duzallo 200 mg/200 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg alopurinolu a 200 mg lesinuradu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 102,6 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Duzallo 300 mg/200 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg alopurinolu a 200 mg lesinuradu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 128,3 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Duzallo 200 mg/200 mg filmom obalené tablety

Svetloružové oválne filmom obalené tablety s veľkosťou 7 x 17 mm.

Filmom obalené tablety majú na jednej strane vyryté „LES200“ a „ALO200“.

Duzallo 300 mg/200 mg filmom obalené tablety

Osvetľované a hnedasté oválne filmom obalené tablety s veľkosťou 8 x 19 mm.

Filmom obalené tablety majú na jednej strane vyryté „LES200“ a „ALO300“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Duzallo je indikovaný u dospelých na liečbu hyperurikémie u pacientov s dnou, ktorí nedosiahli cieľové hladiny kyseliny močovej v sére pri primeranej dávke samotného alopurinolu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Titraciu dávky s alopurinolom na príslušnú dávku je potrebné vykonať predtým, než pacient prejde na liečbu Duzallom.

Výber sily dávky lieku Duzallo závisí od dávky alopurinolu užíwanej vo forme jednotlivých tablety (tablety).

Odporúčaná dávka je jedna tableta Duzalla (200 mg/200 mg alebo 300 mg/200 mg) jedenkrát denne. Je to zároveň maximálna denná dávka Duzalla (pozri časť 4.4).

Pacienti aktuálne liečení dávkou alopurinolu vyššou ako 300 mg môžu prejsť na Duzallo 200 mg/200 mg alebo Duzallo 300 mg/200 mg a majú dostať doplnkové dávky alopurinolu na pokrytie celkovej dávky alopurinolu užíwanej pred prechodom na liečbu Duzallom.

Pacientov je potrebné poučiť o dodržiavaní dostatočného pitného režimu.

Pacientov je potrebné informovať, že nedodržanie týchto pokynov môže zvýšiť riziko renálnych udalostí (pozri časť 4.4).

Cieľová hladina kyseliny močovej v sére je menej ako 6 mg/dl (360 µmol/l). U pacientov s tofmi alebo perzistentnými príznakmi je cieľová hladina menej ako 5 mg/dl (300 µmol/l). Vyšetrenie cieľovej hladiny kyseliny močovej v sére je možné vykonať už 4 týždne po začatí liečby, aby bolo možné zvážiť úpravu liečby na cieľovú hladinu kyseliny močovej v sére. Je potrebné zvážiť prevenciu akútnych záchvatov dny (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

Na základe veku nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2), avšak u starších pacientov je väčšia pravdepodobnosť, že majú zníženú funkciu obličiek (pozri odporúčania na dávkovanie pri poruche funkcie obličiek). Skúsenosti u starších pacientov (≥ 75 rokov) sú obmedzené.

Porucha funkcie obličiek

Liek Duzallo je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (CrCl menej ako 30 ml/min), s terminálnym štádiom ochorenia obličiek, u pacientov na dialýze alebo u príjemcov transplantovanej obličky (pozri časti 4.3 a 4.4). Na základe mechanizmu účinku nemusí byť lesinurad u týchto pacientov účinný (pozri časť 5.1).

Duzallo sa má preto používať s opatnosťou u pacientov s CrCl v rozmedzí od 30 ml/min až menej ako 45 ml/min (skúsenosti s lesinuradom u pacientov s odhadovaným CrCl (estimated creatinine clearance, eCrCl) nižším ako 45 ml/min sú obmedzené).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A a B) nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). Duzallo sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene, preto nie je možné poskytnúť odporúčania pre dávkovanie Duzalla.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Duzalla u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Duzallo sa má užívať ráno s jedlom a vodou.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Syndróm z rozpadu nádoru alebo Leschov-Nyhanov syndróm.

Pacienti s ťažkou poruchou funkcie obličiek (CrCl menej ako 30 ml/min), s terminálnym štádiom ochorenia obličiek, príjemcovia transplantovanej obličky alebo pacienti na dialýze (pozri časť 4.2).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Existujúce kardiovaskulárne ochorenie

Použitie Duzalla sa neodporúča u pacientov s nestabilnou anginou pectoris, zlyhávaním srdca triedy III alebo IV podľa New York Heart Association (NYHA), nekontrolovanou hypertenziou alebo nedávnym prípadom infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, či hĺbkovej žilovej trombozy počas posledných 12 mesiacov vzhľadom na nedostatok údajov s lesinuradom. U stabilizovaných pacientov s kardiovaskulárnym ochorením sa má pomer prínosu/rizika priebežne individuálne vyhodnocovať pri súčasnom zohľadnení prínosu znížených hladín urátu oproti potenciálnemu zvýšeniu rizika srdcovej príhody (pozri časť 4.8).

Renálne udalosti

Liečba 200 mg lesinuradom v kombinácii s alopurinolom sa spája so zvýšeným výskytom zvýšení kreatinínu v sére, ktoré súvisia so zvýšenou renálnou exkréciou kyseliny močovej. Po začatí liečby Duzallom sa môžu objaviť nežiaduce reakcie súvisiace s funkciou obličiek (pozri časť 4.8).

Funkcia obličiek sa má vyhodnotiť pred začatím liečby Duzallom a následne sa má sledovať v pravidelných intervaloch (napr. 4-krát ročne) na základe klinických ukazovateľov, ako je východisková funkcia obličiek, deplécia objemu, súbežné ochorenie alebo súbežne užívané lieky. Pacienti so zvýšeniami kreatinínu v sére vyššími ako 1,5-násobok hodnoty pred začatím liečby sa majú starostlivo sledovať. Ak dôjde k zvýšeniu kreatinínu v sére na viac ako 2-násobok hodnoty pred začatím liečby alebo ak je celková hodnota kreatinínu v sére vyššia ako 4,0 mg/dl, liečba Duzallom sa má prerušiť. Liečba sa má prerušiť u pacientov, ktorí hlásia príznaky, ktoré môžu naznačovať akútnu nefropatiu zapríčinenú kyselinou močovou, vrátane bolesti v slabine, nauzey alebo vracania, a okamžite sa má zmerať kreatinín v sére. Liečba Duzallom sa nemá opätovne nasadiť bez ďalšieho objasnenia abnormalít kreatinínu v sére.

Vplyv genotypu CYP2C9

Pacienti, o ktorých je známe, že sú pomalými metabolizátormi CYP2C9 sa majú liečiť s opatnosťou, keďže možné riziko nežiaducich reakcií lesinuradu súvisiacich s obličkami môže byť zvýšené (pozri časti 4.8 a 5.2).

Hypersenzitívny syndróm, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN)

Reakcia precitlivenosti na alopurinol sa môže prejavovať rôznymi spôsobmi, vrátane makulopapulózneho exantému, hypersenzitívneho syndrómu (známy aj ako DRESS) a SJS/TEN. Liečba sa nesmie obnoviť u pacientov so syndrómom precitlivenosti a SJS/TEN. Kortikosteroidy môžu byť užitočné pri liečbe kožných reakcií z precitlivenosti.

Duzallo a všetky doplnkové dávky alopurinolu je potrebné okamžite prestať podávať po prvom spozorovaní kožnej vyrážky spôsobenej alopurinolom alebo pri iných príznakoch, ktoré môžu naznačovať alergickú reakciu a podľa potreby je potrebné poskytnúť ďalšiu lekársku starostlivosť.

Reakcia precitlivenosti na alopurinol sa môže zvýšiť u pacientov so zníženou funkciou obličiek dostávajúcich diuretiká (obzvlášť tiazidy) a súbežne Duzallo (pozri časť 4.5 a 4.8).

Alela HLA-B*5801

Preukázalo sa, že alela HLA-B*5801 sa spája s rizikom vzniku hypersenzitívneho syndrómu a SJS/TEN v súvislosti s alopurinolom. Frekvencia výskytu alely HLA-B*5801 sa rôzne odlišuje v rámci etnickej populácie: až do 20 % v čínskej Han populácii, 8 – 15 % v thajskej populácii, približne 12 % v kórejskej populácii a 1 – 2 % u jednotlivcov japonského alebo európskeho pôvodu. Pred začatím liečby alopurinolom u podskupín pacientov, u ktorých je známe prevládanie tejto alely, je potrebné zvážiť skríning na výskyt HLA-B*5801. Chronické ochorenie obličiek môže navyše zvýšiť riziko u týchto pacientov. Ak u pacientov s čínskym Han, thajským alebo kórejským pôvodom nie je dostupné genotypovanie HLA-B*5801, je potrebné dôkladne zvážiť podiel prínosu a možného rizika pred začatím liečby. Použitie genotypovania sa nestanovilo u ostatných populácií pacientov. Ak je pacient známy nositeľ HLA-B*5801, obzvlášť o potomkov čínskej Han, thajskej alebo kórejskej populácie, liečbu alopurinolom začnite len vtedy, ak neexistujú iné možnosti liečby a ak prínos prevažuje riziká. Je potrebná špeciálna opatrnosť pri sledovaní príznakov hypersenzitívneho syndrómu alebo SJS/TEN a pacient musí byť informovaný, že liečbu je potrebné okamžite zastaviť už pri prvých príznakoch.

SJS/TEN sa napriek tomu môže vyskytovať u pacientov, ktorí sú negatívni na prítomnosť HLA-B*5801 bez ohľadu na ich etnický pôvod.

Akútne dnové záchvaty

Po začatí liečby Duzallom sa môžu objaviť akútne dnové záchvaty. Je to z dôvodu zníženia hladín kyseliny močovej v sére, ktoré vedie k mobilizácii urátov z depozitov v tkanivách. Je potrebné zvážiť prevenciu akútnych dnových záchvatov (pozri časť 4.2). Liečbu Duzallom nie je nutné ukončiť z dôvodu akútneho dnového záchvatu. U jednotlivých pacientov sa má dnový záchvat liečiť súbežne podľa potreby. Nepretržitá liečba Duzallom znižuje frekvenciu akútnych dnových záchvatov.

Upchatie obličkovými kameňmi kyseliny močovej

Vhodná liečba alopurinolom spôsobí rozpustenie veľkých obličkových kameňov z kyseliny močovej v obličkovej panvičke s možnosťou vzdialeného upchatia v močovode.

Poruchy štítnej žľazy

Zvýšené hodnoty TSH ($> 5,5 \mu\text{IU/ml}$) boli pozorované u pacientov dlhodobo liečených alopurinolom (5,8 %) v dlhodobej otvorenej rozšírenej štúdii. Pri používaní alopurinolu u pacientov s pozmenenou funkciou štítnej žľazy je potrebná opatrnosť.

Klinicky významné interakcie s inými liekmi

Substráty CYP3A

Duzallo je miernym až stredne silným induktorom CYP3A (pozri časť 4.5). Indukčný účinok lesinuradu možno očakávať po 2 až 3 týždňoch nepretržitého súbežného podávania lieku Duzallo. U pacientov užívajúcich hypolipidemiká (ako sú lovastatín alebo simvastatín) alebo antihypertenzíva (ako sú amlodipín, felodipín alebo nifedipín), ktoré sú citlivými substrátmi CYP3A, sa odporúča dodatočné sledovanie hladiny tukov a krvného tlaku vzhľadom na to, že ich účinnosť môže byť znížená (pozri časť 4.5).

Hormonálne kontraceptíva

Hormonálne kontraceptíva, vrátane perorálnych, injekčných, transdermálnych a implantovateľných foriem, nemusia spoľahlivo účinkovať pri súbežnom podávaní Duzalla. Pri užívaní Duzalla majú pacientky v plodnom veku používať prídavné metódy antikoncepcie a nemajú sa spoliehať na samotnú hormonálnu antikoncepciu (pozri časť 4.5 a 4.6).

Intolerancia laktózy

Duzallo obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, s celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podávanie sa neodporúča:

So salicylátmi a neselektívnymi urikosurickými liečivami, ako napríklad probenecid.

Salicyláty v dávkach vyšších ako 325 mg denne môžu znížiť účinok lesinuradu znížujúceho hladinu kyseliny močovej v sére a nemajú sa podávať súbežne s Duzallom. Pre dávky salicylátov 325 mg denne alebo menej (t.j. na kardiovaskulárnu protekciu) nie sú žiadne obmedzenia. Trvalý účinok na znižovanie kyseliny močovej v sére sa pozoroval u pacientov, ktorí dostávali nízku dávku kyseliny acetylsalicylovej v kombinácii s alopurinolom alebo febuxostatom v placebom kontrolovaných štúdiách.

Oxypurinol, hlavný metabolit alopurinolu s terapeutickou aktivitou, sa vylučuje obličkami podobným spôsobom ako urát.

Lieky so známou neselektívnou urikozurickou aktivitou, ako napríklad probenecid alebo vysoké dávky salicylátov, môžu preto urýchľovať vylučovanie oxypurinolu. Môže to znížiť terapeutickú aktivitu Duzalla, ktorý obsahuje liečivo alopurinol, význam je však potrebné posúdiť jednotlivo pri každom prípade.

Ampicilín/amoxicilín

U pacientov dostávajúcich ampicilín alebo amoxicilín súbežne s alopurinolom bola hlásená zvýšená frekvencia výskytu kožnej vyrážky v porovnaní s pacientmi, ktorí nedostávali obidva lieky. Príčina hláseného vzťahu nebola stanovená. Odporúča sa však, aby sa u pacientov dostávajúcich Duzallo s obsahom liečiva alopurinol použila alternatívna liečba k ampicilínu alebo amoxicilínu, ak je dostupná.

Didanozín

U zdravých dobrovoľníkov a pacientov s HIV dostávajúcich didanozín bola maximálna plazmatická koncentrácia didanozínu (C_{max}) a plocha pod koncentračnou krivkou (AUC) približne dvojnásobná pri súbežnom podávaní liečiv alopurinolom (300 mg denne) bez vplyvu na terminálny polčas. Súbežné podávanie týchto 2 liečiv sa vo všeobecnosti neodporúča. Ak je súbežné podávanie nevyhnutné, môže byť potrebné znížiť dávky didanozínu a pacienti musia byť dôkladne sledovaní.

Inhibítory epoxid hydrolázy (napr. kyselina valproová, valpromid)

Inhibítory mikrozomálnej epoxid hydrolázy (microsomal Epoxide Hydrolase, mEH) (napr. kyselina valproová, valpromid) môžu interferovať s metabolizmom lesinuradu. Duzallo sa nemá podávať s inhibítormi mEH.

Súbežné podávanie, ktoré je potrebné zvážiť:

Diuretiká

Pri podávaní alopurinolu s diuretikami, obzvlášť s tiazidmi, pri poruche funkcie obličiek bolo hlásené zvýšené riziko precitlivenosti (pozri časť 4.4 a časť 5.1).

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE)

Súbežné používanie alopurinolu a inhibítorov ACE môže spôsobiť zvýšené riziko precitlivenosti, obzvlášť, ak už je prítomná porucha funkcie obličiek.

6-merkaptopurín a azatioprín

Koncentrácie 6-merkaptopurínu a azatioprínu v sére môžu dosiahnuť toxickú úroveň, pokiaľ nedôjde k zníženiu dávky. Pacienti užívajúcí Duzallo s obsahom liečiva alopurinol a 6-merkaptopurín alebo azatioprín musia znížiť svoju dávku na 25 % určenej dávky 6-merkaptopurínu alebo azatioprínu. U pacientov je potrebné dôkladne sledovať liečebnú odpoveď a prítomnosť toxicity.

Cytostatiká

Pri podaní alopurinolu a cytostatík (napr. cyklofosfamid, doxorubicín, bleomycín, prokarbazín, alkylačné činidlá) sa krvné dyskrázie vyskytujú častejšie ako v prípadoch, keď sa tieto liečivá podávajú samostatne.

Je preto potrebné pravidelne sledovať krvný obraz.

Vidarabín (adenín arabinozid)

Bolo dokázané, že plazmatický polčas adenín arabinozidu sa zvyšuje v prítomnosti alopurinolu, preto, ak sú tieto dve liečivá podávané súbežne, je potrebná špeciálna opatrnosť pri spozorovaní rozšírených toxických účinkov.

Substráty CYP3A

Mierna až stredne silná indukcia CYP3A lesinuradom môže znížiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sú citlivými substrátmi CYP3A. V interakčných štúdiách lesinuradu a substrátov CYP3A, vykonaných u zdravých osôb, znížil lesinurad plazmatické koncentrácie sildenafilu a amlodipínu. Inhibitory HMG CoA-reduktázy, ktoré sú citlivými substrátmi CYP3A, sa môžu s lesinuradom vzájomne ovplyvňovať. V pivotných klinických skúseniach bola zmena lieku podávaného súbežne potrebná u väčšieho podielu pacientov užívajúcich hypolipidemiká alebo antihypertenzíva, ktoré boli substrátmi CYP3A, liečených 200 mg lesinuradu v kombinácii s inhibítorom xantínoxidázy v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo v kombinácii s inhibítorom xantínoxidázy (35 % oproti 28 % v uvedenom poradí). Má sa zvážiť možnosť zníženej účinnosti súbežne užívaných liekov, ktoré sú substrátmi CYP3A a ich účinnosť (napr. krvný tlak a hladiny cholesterolu) sa má sledovať (pozri časť 4.4).

Cyklosporín

Alopurinol môže zvyšovať pri súbežnom podávaní plazmatické koncentrácie cyklosporínu. Je potrebné zvážiť možný zvýšený výskyt nežiaducich reakcií charakteristických pre cyklosporín. Mierna až stredne silná indukcia CYP3A súbežne podaným lesinuradom môže znížiť prípadne zvrátiť tento účinok. K dispozícii však nie sú žiadne údaje.

U pacientov s transplantátom je potrebné časté meranie hladiny cyklosporínu a v prípade potreby upraviť dávku cyklosporínu, najmä pri začatí alebo ukončení liečby Duzallom.

Hormonálne kontraceptíva

Lesinurad je mierny až stredne silným induktorom CYP3A, a preto môže znížiť plazmatické koncentrácie niektorých hormonálnych kontraceptív a tým znížiť antikoncepčnú účinnosť (pozri časť 4.4 a 4.6).

Substráty CYP2B6

Na základe údajov *in vitro* môže byť lesinurad miernym induktorom CYP2B6, ale klinický význam tejto interakcie sa neskúmal. Pri súbežnom podávaní s lesinuradom sa preto odporúča sledovať u pacientov zníženú účinnosť substrátov CYP2B6 (napr. bupropión, efavirenz).

Na základe interakčných štúdií u zdravých osôb alebo pacientov s dnou nemá lesinurad klinicky významné interakcie s NSAID (naproxén a indometacín) alebo kolchicínom.

Teofylín

Bola hlásená inhibícia metabolizmu teofylínu alopurinolom. Mechanizmus interakcie je možné vysvetliť pomocou xantínoxidázy, ktorá sa podieľa na biotransformácii teofylínu u ľudí. Hladiny teofylínu je potrebné sledovať u pacientov liečených Duzallom.

Chlórpropamid

Ak je Duzallo s obsahom liečiva alopurinol súbežne podávaný s chlórpropamidom pri zlej funkcii

obličiek, môže byť zvýšené riziko predĺženej hypoglykemickej aktivity.

Inhibítory a induktory CYP2C9

Expozícia lesinuradu sa pri súbežnom podávaní s inhibítormi CYP2C9 zvyšuje. Flukonazol, stredne silný inhibítor CYP2C9 zvýšil AUC (56 %) a C_{max} (38 %) lesinuradu, rovnako ako aj množstvo lesinuradu vylúčeného močom v nezmenenej forme. Pri iných stredne silných inhibítoroch CYP2C9, ako je amiodarón, možno tiež očakávať podobný vplyv na farmakokinetiku lesinuradu. Odporúča sa preto používať Duzallo s opatrnosťou u pacientov užívajúcich stredne silné inhibítory CYP2C9. Pri súbežnom podávaní s induktormi CYP2C9 (napr. karbamazepín, mierny induktor CYP2C9) sa očakáva zníženie expozície lesinuradu. Pri súbežnom podávaní Duzallo s induktorom CYP2C9 je nutné pacienta sledovať pre zníženú účinnosť.

Kumarínové antikoagulanciá

Interakcia medzi alopurinolom a kumarínmi bola pozorovaná pri experimentálnych podmienkach. Klinický význam nie je jasný. Je potrebné zvážiť možnú interakciu pri podávaní Duzalla pacientovi užívajúcemu perorálne antikoagulanciá. Všetkých pacientov dostávajúcich kumarínové antikoagulanciá je potrebné dôkladne sledovať.

Hydroxid hlinitý

Pri súbežnom podávaní hydroxidu hlinitého môžu mať lieky obsahujúce alopurinol oslabený účinok. Pri súbežnom podávaní týchto liekov by mal byť medzi nimi minimálne 3-hodinový odstup.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú údaje o použití lesinuradu a obmedzené údaje o použití alopurinolu u gravidných žien.

Štúdie lesinuradu na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky.

Štúdie alopurinolu nie sú dostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Duzallo počas gravidity. Pacientky vo fertilnom veku užívajúce Duzallo by sa nemali spoliehať len na hormonálnu antikoncepciu (vrátane perorálnej, injekčnej, transdermálnej a implantovateľnej formy) (pozri časti 4.4 a 4.5).

Dojčenie

Alopurinol a jeho metabolit allopurinol sa vylučujú do ľudského mlieka. Duzallo sa neodporúča počas dojčenia.

Fertilita

Účinok lesinuradu a alopurinolu na fertilitu u ľudí sa neskúmal.

Lesinurad nemá vplyv na párenie alebo fertilitu samcov a samic potkanov.

Reprodukčné štúdie s alopurinolom boli vykonané na potkanoch a králikov v dávkach až dvadsiťnásobne vyšších ako bežná dávka u ľudí a výsledne nedošlo k poruchám plodnosti.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lesinurad nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

U pacientov dostávajúcich alopurinol však boli hlásené nežiaduce reakcie, ako napríklad somnolencia, vertigo a ataxia (pozri časť 4.8), a preto by mali byť pacienti pri vedení vozidiel a obsluhu strojov alebo pri nebezpečných činnostiach opatrní, pokiaľ si nie sú celkom istí, že Duzallo nemá nežiaduci účinok na ich schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť 200 mg lesinuradu sa hodnotila v klinických skúšaniach fázy 3 (vrátane predĺžení štúdií) kombinovanej liečby. Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie počas liečby 200 mg lesinuradu sú chrípka, gastroezofágová refluxová choroba, bolesť hlavy a zvýšený kreatinín v krvi. Závažné nežiaduce reakcie ako zlyhanie obličiek, porucha funkcie obličiek a nefrolitiáza sa vyskytli menej často (menej ako 1 prípad na 100 pacientov) (pozri tabuľku 1). V klinických skúšaniach bola väčšina nežiaducich reakcií miernej alebo stredne závažnej intenzity a odznela počas pokračujúcej liečby lesinuradom. Najčastejšou nežiaducou reakciou, ktorá viedla k ukončeniu liečby lesinuradom, bolo zvýšenie kreatinínu v krvi (frekvencia 0,8 %).

Pri alopurinole sa môže výskyt nežiaducich účinkov odlišovať na základe podanej dávky a aj podľa toho, či bol podaný v kombinácii s inými liekmi.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú klasifikované podľa frekvencie a triedy orgánových systémov. Kategórie frekvencie sú definované podľa nasledujúceho pravidla: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$).

Tabuľka 1 uvádza zoznam nežiaducich reakcií identifikovaných v klinických štúdiách u pacientov užívajúcich 200 mg lesinuradu jedenkrát denne v kombinácii s alopurinolom a tých nežiaducich reakcií, ktoré sú stanovené pre samotný alopurinol.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu

Klasifikácia orgánového systému	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
<i>Infekcie a nákazy</i>	Chríпка			Furunkul
<i>Benígne a maligne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</i>				Angioimunoblastický T-bunkový lymfóm
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>				Agranulocytóza*, aplastická anémia*, trombocytopénia*
<i>Poruchy imunitného systému</i>		Precitlivenosť**		
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>		Dehydratácia		Diabetes mellitus, hyperlipidémia
<i>Psychické poruchy</i>				Depresia
<i>Poruchy nervového systému</i>	Bolesť hlavy			Kóma, paralýza, ataxia, neuropatia, parestézia, ospalosť/somnolencia, dysgeúzia
<i>Poruchy oka</i>				Katarakta, poruchy videnia (vizuálne poruchy a rozmazané videnie), makulopatia
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>				Vertigo
<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>				Angina pectoris, bradykardia
<i>Poruchy ciev</i>				Hypertenzia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	Gastroezofágová refluxová choroba	Nauzea, vracanie a hnačka		Rekurentná hemateméza, steatorea, stomatitída, zmena frekvencie vylučovania stolice
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest</i>		Odchýlky v testoch funkcie pečene	Hepatitída	

Klasifikácia orgánového systému	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Vyrážka			Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, angioedém, liekom vyvolané vyrážky, alopecia, zmena farby vlasov
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva				Myalgia
Poruchy obličiek a močových ciest		Zlyhanie obličiek***, porucha funkcie obličiek, nefrolitiáza	Urolitiáza	Hemokúria, azotémia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov				Neplodnosť u mužov, erektilná dysfunkcia, gynecomastia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				Edém, celkový pocit choroby, asténia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu****, zvýšený kreatinín v krvi			

* Veľmi zriedkavo boli hlásené prípady trombocytopénie, agranulocytózy a aplastickej anémie, obzvlášť u jednotlivcov s poruchou funkcie obličiek a/alebo pečene.

** Fotodermatóza, fotosenzitívna reakcia, alergická dermatitída, pruritus a žihľavka.

*** Zahŕňa preferované názvy: zlyhanie obličiek, chronické zlyhávanie obličiek a akútne zlyhanie obličiek.

**** Výskyt zvýšenej hladiny hormónu stimulujúceho funkciu štítnej žľazy (TSH) v relevantných štúdiách nepreukázal žiadny vplyv na hladiny voľného T4 ani hladiny TSH nenaznačovali subklinický hypotyreoidizmus.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Renálne udalosti

Liek Duzallo, ktorý obsahuje lesinurad ako liečivo, spôsobuje zvýšenie renálnej exkrécie kyseliny močovej, čo môže viesť k prechodným zvýšeniam kreatinínu v sére, nežiaducim reakciám súvisiacim s obličkami a obličkové kamene (pozri časť 5.1).

Kardiovaskulárna bezpečnosť

V randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách kombinovanej liečby (CLEAR1 a CLEAR2) nebol pozorovaný zvýšený výskyt posudzovaných závažných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (MACE) (pozri časť 5.1).

Precitlivenosť

Zriedkavé prípady precitlivenosti (fotodermatóza, fotosenzitívna reakcia, alergická dermatitída, pruritus a žihľavka) sa hlásili s lesinuradom počas klinického programu. Žiadny z nich nebol závažný alebo vyžadujúci hospitalizáciu.

Poruchy imunitného systému

Reakcie precitlivenosti sa môžu prejavovať ako horúčka, kožné reakcie, triaška a artralgia. Porucha oneskorenej multiorgánovej precitlivenosti (známa aj ako syndróm precitlivenosti alebo DRESS) s horúčkou, vyrážkou, vaskulitídou, lymfadenopatiou, pseudolymfómom, artralgiou, leukopéniou, eozinofiliou, hepatosplenomegáliou, výsledkami pečeňových testov mimo normy a fenoménom miznúcich žľčovodov (deštrukcia a strata intrahepatárnych žľcových ciest) sa vyskytujú v rôznych kombináciách. Postihnuté môžu byť aj ďalšie orgány (napr. pečeň, pľúca, obličky, pankreas, myokard a hrubé črevo). Ak tieto reakcie nastanú kedykoľvek počas liečby, okamžite a natrvalo je potrebné ukončiť liečbu Duzallom.

Liečba sa nesmie obnoviť u pacientov so syndrómom precitlivenosti.

Pri výskyte generalizovaných reakcií precitlivenosti sa väčšinou vyskytovali aj poruchy funkcie obličiek a/alebo pečene, obzvlášť vo fatálnych prípadoch.

Kožné reakcie

Kožné reakcie sú najčastejšie reakcie a môžu sa vyskytnúť kedykoľvek počas liečby. Môžu byť pruritické, makulopapulárne, niekedy šupinaté, niekedy purpurické a zriedkavo exfoliatívne, ako napríklad SJS/TEN. Najvyššie riziko SJS a TEN alebo iných reakcií precitlivenosti existuje počas prvých týždňov liečby. Liečba sa nesmie obnoviť u pacientov so SJS/TEN.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Lesinurad

Nie je žiadna špecifická liečba predávkovania a príznaky predávkovania nie sú stanovené.

Alopurinol

Na základe literatúry a po požití jednorazovej dávky 20 g alopurinolu sa u jedného pacienta vyskytli príznaky ako nauzea, vracanie, hnačka a závrat. U iného pacienta požitie 22,5 g alopurinolu nespôsobilo žiadne nežiaduce reakcie. Nie je známe žiadne špecifické antidotum.

V prípade podozrenia na predávkovanie majú pacienti podstúpiť symptomatickú a podpornú liečbu, vrátane primeranej hydratácie. Obzvlášť v prípade súbežného podávania s azatioprínom alebo 6-merkaptopurínom sú indikované opatrenia na zníženie absorpcie alebo zvýšenie eliminácie,

ako napríklad hemodialýza (hemodialýzu je potrebné zvážiť u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo pečene).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiuratiká (liečba dny), prípravky inhibujúce tvorbu kyseliny močovej.

ATC Kód: M04AA51

Mechanizmus účinku

Duzallo obsahuje lesinurad a alopurinol, dve antihyperurikemické liečivá s doplnujúcimi sa mechanizmami účinku.

Lesinurad je selektívny inhibítor reabsorpcie kyseliny močovej, ktorý inhibuje transportér kyseliny močovej URAT1. URAT1 je zodpovedný za väčšinový podiel reabsorpcie prefiltrovanej kyseliny močovej z lúmenu renálnych tubulov. Lesinurad inhibíciou URAT1 zvyšuje exkreciu kyseliny močovej a tým znižuje kyselinu močovú v sére. Lesinurad tiež inhibuje GAT4, transportér kyseliny močovej zapojený do hyperurikémie indukovanej diuretikom.

Lesinurad v kombinácii s inhibítorom xantínoxidázy zvyšuje exkreciu kyseliny močovej a znižuje tvorbu kyseliny močovej, čo vedie k výraznejšiemu zníženiu kyseliny močovej v sére.

Alopurinol je inhibítor xantínoxidázy. Alopurinol a jeho hlavný metabolit oxypurinol znižujú hladinu kyseliny močovej v plazme a v moči inhibíciou xantínoxidázy, enzýmu, ktorý katalyzuje oxidáciu hypoxantínu na xantín a xantínu na kyselinu močovú. Okrem inhibície katabolizmu purínov u niektorých pacientov s hyperurikémiou, nie však u všetkých, je biosyntéza purínov *de novo* potlačená spätnou inhibíciou hypoxantín-guanín fosforibosyltransferázy. Ďalšie metabolity alopurinolu zahŕňajú alopurinol-ribozid a oxypurinol-7-ribozid.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť 200 mg lesinuradu jedenkrát denne sa skúmala v 2 multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách u 812 dospelých pacientov (11 % z týchto pacientov bolo starších, ≥ 65 rokov) s hyperurikémiou a dnou v kombinácii s alopurinolom (CLEAR1 a CLEAR2). Všetky štúdie trvali 12 mesiacov a pacienti dostávali počas prvých 5 mesiacov liečby lesinuradom, ketenícín alebo NSAID na profylaxiu dnových záchvatov.

Duzallo u pacientov s nedostatočnou odpoveďou

Do štúdie CLEAR1 a CLEAR2 boli zaradení pacienti s dnou, ktorí boli na stabilnej dávke alopurinolu aspoň 300 mg (alebo 200 mg pri stredne ťažkej poruche funkcie obličiek), mali hladiny kyseliny močovej v sére vyššie ako 6,5 mg/dl a hlásili aspoň 2 dnové záchvaty v predchádzajúcich 12 mesiacoch. V rámci oboch štúdií malo 61 % pacientov východiskovú miernu alebo stredne ťažkú poruchu funkcie obličiek a 19 % malo na začiatku tofy. Pacienti pokračovali vo svojej dávke alopurinolu a boli randomizovaní v pomere 1:1:1 na užívanie 200 mg lesinuradu, 400 mg lesinuradu alebo placebo jedenkrát denne.

Primárnym ukazovateľom účinnosti v oboch štúdiách CLEAR1 a CLEAR2 bol podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hladinu kyseliny močovej v sére menej ako 6 mg/dl do 6. mesiaca. V oboch štúdiách dosiahol významne väčší počet pacientov liečených 200 mg lesinuradu v kombinácii s alopurinolom ≥ 300 mg/deň (≥ 200 mg/deň u pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek) cieľovú hladinu kyseliny močovej v sére menej ako 6 mg/dl do 6. a do 12. mesiaca v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo v kombinácii s alopurinolom (pozri tabuľku 3).

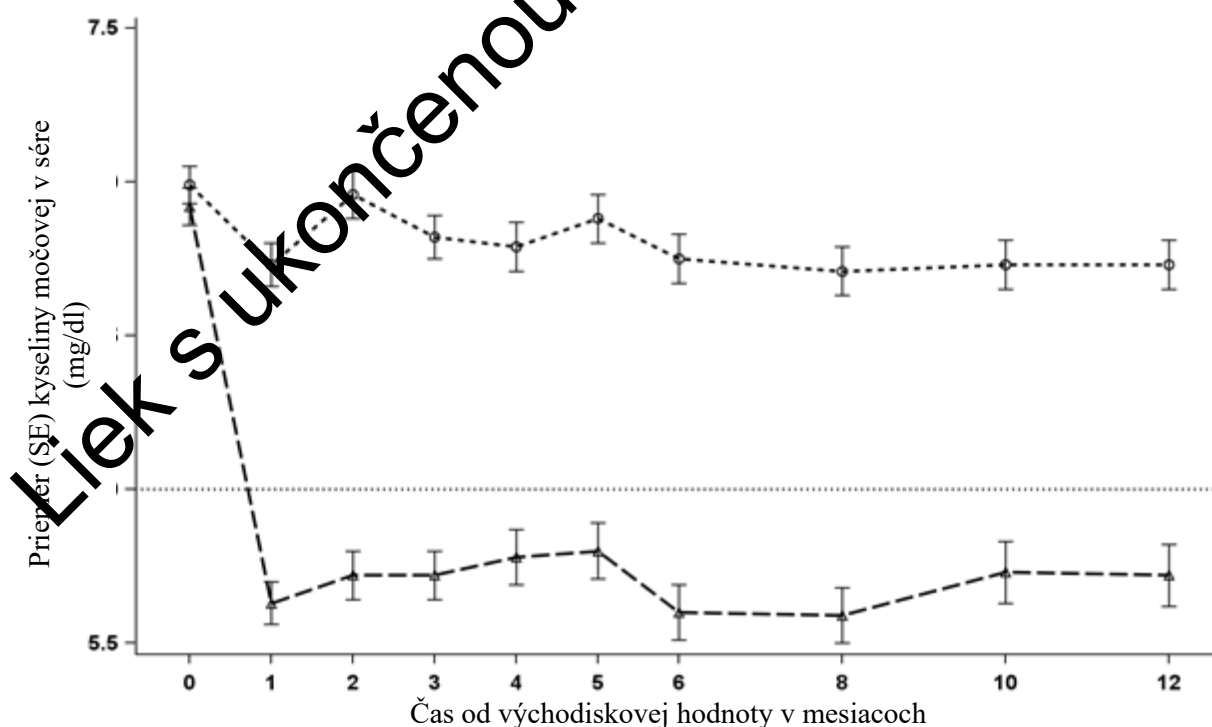
Stabilita trvalej odpovede sa preukázala u väčšieho podielu pacientov liečených 200 mg lesinuradu kombinácii s alopurinolom, ktorí dosiahli cieľovú hladinu kyseliny močovej v sére pri každej vizite počas 3 po sebe nasledujúcich mesiacov (4., 5. a 6. mesiac) v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo v kombinácii s alopurinolom (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3 Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľové hladiny kyseliny močovej v sére (< 6 mg/dl) počas liečby lesinuradom v kombinácii s alopurinolom – Združené údaje zo štúdií CLEAR1 a CLEAR2

	Podiel pacientov, ktorí dosiahli cieľovú hladinu kyseliny močovej v sére (< 6,0 mg/dl) N (%)		Rozdiel v podiele (95 % IS)
Časový bod	Placebo + alopurinol N= 407	Lesinurad 200 mg + alopurinol N= 405	Lesinurad 200 mg v porovnaní s placebom
4., 5., 6. mesiac	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21; 0,32)
6. mesiac	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23; 0,36)
12. mesiac	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18; 0,31)

Lesinurad pridaný k alopurinolu viedol v porovnaní s placebom k zníženiu priemerných hladín kyseliny močovej v sére, ktoré dlhodobo pretrvávalo u tých pacientov, ktorí pokračovali v liečbe (pozri obrázok 1).

Obrázok 1 Priemerné hladiny kyseliny močovej v sére v združených klinických štúdiách s lesinuradom v kombinácii s alopurinolom u pacientov s nedostatočnou odpoveďou (kyselina močová v sére ≥ 6 mg/dl) na samotný alopurinol



Liečebná skupina: ---o--- placebo + alopurinol, —Δ— 200 mg lesinuradu + alopurinol

V každej zo štúdií dosiahol väčší podiel pacientov liečených 200 mg lesinuradu v kombinácii s alopurinolom do 6. mesiaca hladinu kyseliny močovej v sére menej ako 5 mg/dl v porovnaní s placebom v kombinácii s alopurinolom (CLEAR1: 29 % oproti 10 %; CLEAR2: 35 % oproti 5 %).

Primárny ukazovateľ u pacientov s poruchou funkcie obličiek

V súlade s celkovou populáciou bol podiel pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (eCrCl 30 – 89 ml/min), ktorí dosiahli cieľové hladiny kyseliny močovej v sére v 6. mesiaci, 56 % pre 200 mg lesinuradu oproti 29 % pre placebo po pridaní k alopurinolu v dávkach v rozsahu od 200 mg do 900 mg.

Klinické výsledky – dnavé záchvaty vyžadujúce liečbu

V posledných 6 mesiacoch randomizovaných skúšaní (po ukončení profylaxie dnavých záchvatov) boli miery dnavých záchvatov vyžadujúcich liečbu nízke a porovnateľné s placebom s mediánom skóre nula. V dlhodobých, nekontrolovaných predĺženiach štúdií miery dnavých záchvatov vyžadujúcich liečbu naďalej klesali u 60 % osôb zaradených do predĺžení štúdií, ktoré pokračovali v liečbe 200 mg lesinuradu v kombinácii s alopurinolom alebo febuxostátom počas ďalšieho roku liečby.

Klinické výsledky – súbežné podávanie tiazidov

V placebom kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov užívajúcich tiazidové diuretiká v kombinácii s alopurinolom sa pozorovalotrvale znižovanie kyseliny močovej v sére.

Klinické výsledky – renálne udalosti

V dvoch 12-mesačných placebom kontrolovaných skúšaní lesinuradu v kombinácii s alopurinolom oproti samotnému alopurinolu (placebo), sa vyskytli 1,5- až 2-násobné zvýšenia kreatinínu v sére oproti východiskovej hodnote u 4,4 % pacientov užívajúcich 200 mg lesinuradu a u 2,2 % pacientov dostávajúcich placebo; 2-násobné alebo väčšie zvýšenia kreatinínu v sére oproti východiskovej hodnote u 1,5 % pacientov užívajúcich 200 mg lesinuradu a u 0 % pacientov dostávajúcich placebo. Tieto zvýšenia kreatinínu v sére zvyčajne odzneli, vďaka čomu bolo možné pokračovať v liečbe bez prerušenia liečby. Nežiaduce reakcie súvisiace s obličkami boli hlásené u pacientov liečených 200 mg lesinuradu (4,9 %) v porovnaní s placebom (4,2 %), čo viedlo k ukončeniu liečby u 1,0 % pre obidva spôsoby liečby (pozri časť 4.4). Najčastejšou nežiaducou reakciou súvisiacou s obličkami bolo zvýšenie kreatinínu v krvi (3,7 % pri 200 mg lesinuradu v porovnaní s 2,2 % pri placebe). U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek bol výskyt nežiaducich reakcií súvisiacich s obličkami podobný v rámci všetkých liečebných skupín: Lesinurad 200 mg (13,4 %) a placebo (12,5 %). Závažné nežiaduce reakcie súvisiace s obličkami, napr. akútne zlyhanie obličiek a porucha funkcie obličiek, boli hlásené u pacientov dostávajúcich placebo (0,2 %) a u žiadneho pacienta liečeného 200 mg lesinuradu.

Údaje z dlhodobých predĺžení štúdií až do 52 mesiacov odhaľujú renálny bezpečnostný profil konzistentný s profilom pozorovaným v placebom kontrolovaných štúdiách.

Pacientom s obličkovými kameňmi v anamnéze bolo umožnené zaradenie do 12-mesačných štúdií lesinuradu v kombinácii s alopurinolom. V týchto štúdiách boli nežiaduce reakcie spojené s obličkovými kameňmi (najčastejšou z nich bola nefrolitiáza) hlásené u pacientov liečených 200 mg lesinuradu (0,5 %) a dostávajúcich placebo (1,2 %).

Klinické výsledky – kardiovaskulárna bezpečnosť

V randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných klinických štúdiách kombinovanej liečby boli výskyty pacientov s posudzovanými závažnými nežiaducimi kardiovaskulárnymi udalosťami (MACE, kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda) na 100 pacientorokov expozície 0,60 (95 % interval spoľahlivosti (IS) 0,15; 2,41) pre placebo a 0,61 (95 % interval spoľahlivosti 0,15; 2,43) pre 200 mg lesinuradu, pri použití v kombinácii s alopurinolom (CLEAR1 a CLEAR2). Kauzálna súvislosť s lesinuradom sa nestanovila.

V rovnakom skúšaní všetci pacienti s MACE liečení 200 mg lesinuradu mali v anamnéze zlyhávanie srdca, cievnu mozgovú príhodu alebo infarkt myokardu. Post-hoc analýza v podskupine pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom na začiatku (definované ako prechodný ischemický záchvat,

angina pectoris, zlyhávanie srdca, infarkt myokardu, ochorenie periférnych ciev a/alebo cievna mozgová príhoda), ukázala že výskyt MACE bol 0/39 pre placebo a 2/43 pre 200 mg lesinuradu.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Duzallom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe a prevencii hyperurikémie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Lesinurad

Absolútna biologická dostupnosť lesinuradu je približne 100 %. Po perorálnom podaní sa lesinurad rýchlo absorbuje. Podávanie Duzalla s jedlom s vysokým obsahom tuku/kalórií neovplyvnilo AUC lesinuradu, pričom C_{max} poklesla o 46 % a T_{max} sa zvýšil z 2 na 4,5 h v porovnaní s podaním nalačno. V klinických skúšaní sa lesinurad podával s jedlom, pretože znižovanie kyseliny močovej v sére sa počas jedla zlepšilo (pozri časť 4.2).

Lesinurad sa podáva ako zmes atropoizomérov lesinuradu v pomere 50:50. Komer atropoizoméru 1 k atropoizoméru 2 AUC(0-24) bol 44:56, pretože atropoizomér 1 podlieha extenzívnejšiemu metabolizmu ako atropoizomér 2, čo spôsobuje že atropoizomér 1 má nižšiu plazmatickú koncentráciu ako atropoizomér 2.

Alopurinol

Alopurinol sa rýchlo vstrebáva z gastrointestinálneho traktu a mal hlásený plazmatický polčas približne jednu hodinu.

Podávanie Duzalla s jedlom s vysokým obsahom tuku/kalórií neovplyvnilo AUC alopurinolu, pričom C_{max} poklesla o 18 % a T_{max} sa zvýšil z 1,25 na 3 h v porovnaní s podaním nalačno. AUC a C_{max} oxypurinolu neboli ovplyvnené jedlom.

Distribúcia

Lesinurad

Lesinurad sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny (viac ako 98 %), najmä na albumín. Väzba na plazmatické proteíny sa u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo pečene významne nemení. Priemerný distribučný objem lesinuradu v rovnovážnom stave bol po intravenóznom podaní približne 20 l. Priemerné pomery AUC a C_{max} lesinuradu v plazme a krvi boli približne 1,8, čo naznačuje, že výrazne neprenikal ani sa nerozdeľoval do červených krviniek.

Alopurinol

Alopurinol sa nediškutovateľne viaže na plazmatické proteíny, a preto sa neočakáva významná zmena klírens u zohľadnených odchýlky vo väzbe na bielkoviny. Zdanlivý distribučný objem alopurinolu je približne 1,8 litrov/kg, čo naznačuje relatívne rozsiahle spätné vychytávanie v tkanivách. Koncentrácie alopurinolu v tkanivách neboli hlásené u ľudí, je však pravdepodobné, že alopurinol a oxypurinol budú prítomné v najvyšších koncentráciách v pečeni a v črevnej sliznici, kde je vysoká aktivita xantinoxidázy.

Biotransformácia

Lesinurad

Lesinurad podlieha oxidatívne metabolizmu najmä prostredníctvom cytochrómu P450 (CYP) 2C9 na prechodný metabolit M3c (nedetegovateľný *in vivo*) a je následne metabolizovaný prostredníctvom mikrozomálnej epoxid hydrolázy (mEH) na metabolit M4; podiel CYP1A1, CYP2C19, a CYP3A na metabolizme lesinuradu je minimálny. Atropoizomér 1 je extenzívne metabolizovaný CYP2C9, zatiaľ čo atropoizomér 2 je minimálne metabolizovaný CYP2C9 a CYP3A4. Nie je známe, že by metabolity prispievali k účinkom lesinuradu znižujúcim kyselinu močovú.

Alopurinol

Hlavným metabolitom alopurinolu je oxypurinol. Ďalšie metabolity alopurinolu zahŕňajú alopurinol-ribozid a oxypurinol-7-ribozid.

Eliminácia

Lesinurad

Renálny klírens je 25,6 ml/min (variačný koeficient CV= 56 %). Lesinurad sa vo vysokej miere viaže na proteíny a renálny klírens je vysoký (v porovnaní s bežnou rýchlosťou glomerulárnej filtrácie u ľudí), čo naznačuje, že aktívna sekrécia hrá dôležitú úlohu v renálnej exkrécii lesinuradu. V priebehu 7 dní po jednorazovom podaní rádioaktívne značeného lesinuradu sa 63 % podanej rádioizotopom značenej dávky vylúčilo močom a 32 % stolicou. K vylúčeniu väčšiny rádioizotopom značenej dávky močom (> 60 % dávky) došlo počas prvých 24 hodín. Nezmenený lesinurad v moči predstavoval približne 30 % dávky. Polčas eliminácie ($t_{1/2}$) lesinuradu bol po jednorazovej dávke približne 5 hodín. Po opakovanom podaní nedochádza k akumulácii lesinuradu.

Alopurinol

Približne 20 % požitého alopurinolu sa vylučuje v stolici. Eliminácia alopurinolu prebieha hlavne metabolickou konverziou na oxypurinol prostredníctvom xantínoxidázy a aldehydoxidázy, pričom menej ako 10 % nezmeneného liečiva sa vylučuje v moči. Alopurinol má plazmatický polčas približne 0,5 až 1,5 hodiny.

Oxypurinol je menej potentný inhibítor xantínoxidázy ako alopurinol, plazmatický polčas oxypurinolu je však oveľa dlhší. Odhadovaný rozsah u ľudí je približne 13 až 30 hodín. Účinná inhibícia xantínoxidázy sa preto zachováva počas 24 hodín pri jednorazovej dávke alopurinolu denne. U pacientov s normálnou funkciou obličiek sa oxypurinol bude postupne hromadiť, pokiaľ sa nedosiahnu rovnovážne plazmatické koncentrácie oxypurinolu. U týchto pacientov užívajúcich 300 mg alopurinolu denne sa vo všeobecnosti plazmatické koncentrácie oxypurinolu 5 – 10 mg/liter. Oxypurinol sa eliminuje nezmenený v moči, má však dlhý polčas eliminácie, pretože podlieha tubulárnej reabsorpcii. Namerané hodnoty pre polčas eliminácie sú v rozsahu od 13,6 hodín až po 29 hodín. Veľké rozdiely v týchto hodnotách môžu byť spôsobené odchýlkami v návrhu štúdie a/alebo klírensom kreatinínu u pacientov.

Linearita/nelinearita

Po viacerých podaniach lesinuradu raz denne sa nepozorovali žiadne časovo závislé zmeny vo farmakokinetických vlastnostiach a proporционаlita dávky ostala zachovaná.

Hodnotenie interakcií *in vitro*

Lesinurad je metabolizovaný hlavne CYP2C9 a mEH a v menšej miere CYP1A1, CYP2C19 a CYP3A. *In vitro* je lesinurad inhibítorom CYP2C8, ale nie CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 a mEH. Okrem toho je lesinurad *in vitro* induktorom CYP2B6 a CYP3A prostredníctvom konštitutívneho androstánového receptora (CAR)/pregnánového X receptora (PXR). Lesinurad *in vivo* nie je inhibítorom ani induktorom CYP2C9 a 2C8, ale je miernym až stredne silným induktorom CYP3A. CYP2B6 sa *in vivo* neskúmal.

Lesinurad je substrátom OATP1B1, OAT1, OAT3 a OCT1. *In vitro* je lesinurad pri klinicky významných koncentráciách inhibítorom OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 a OCT1. *In vivo* aktivitu OATP1B1, OAT1, OAT3 a OCT1 však lesinurad neovplyvnil. Lesinurad *in vitro* nie je inhibítorom P-glykoproteínu, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K a BSEP.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Lesinurad

Farmakokinetická analýza klinických údajov populácie pacientov s dnou liečených po dobu až 12 mesiacov odhadla zvýšenia expozície lesinuradu o približne 12 %, 31 % a 65 % u pacientov s miernou, stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie obličiek, v uvedenom poradí, v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek.

Po podaní jednorazovej dávky lesinuradu jednotlivcom s poruchou funkcie obličiek v porovnaní s jednotlivcami s normálnou funkciou obličiek boli C_{max} a AUC lesinuradu o 36 % a 30 % vyššie (200 mg) u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (eCrCl 60 až 89 ml/min) a o 29 % a 73 % vyššie (200 mg) a o 3 % a 50 % vyššie (400 mg) u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eCrCl 30 až 59 ml/min) a o 13 % vyššie a o 113 % vyššie (400 mg) u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eCrCl < 30 ml/min).

Alopurinol

Klírens alopurinolu a oxypurinolu sa výrazne znižuje u pacientov so slabou funkciou obličiek, čo spôsobuje zvýšené plazmatické hladiny pri dlhodobej liečbe. U pacientov s poruchou funkcie obličiek, u ktorých sú hodnoty klírensu kreatinínu v rozsahu 10 až 20 ml/min, sa preukázali plazmatické koncentrácie oxypurinolu približne 30 mg/liter po predĺžení liečby 300 mg alopurinolu denne. Je to približne rovnaká koncentrácia, ktorá by sa dosiahla pri dávkach 600 mg/deň u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Zníženie dávky alopurinolu je preto potrebné u pacientov s poruchou funkcie obličiek (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

Po podaní jednorazovej dávky 400 mg lesinuradu pacientom s miernou (Childovo-Pughovo skóre A) alebo stredne ťažkou (Childovo-Pughovo skóre B) poruchou funkcie pečene bola C_{max} lesinuradu porovnateľná a AUC lesinuradu bola o 7 % a 33 % vyššia, v uvedenom poradí, v porovnaní s jednotlivcami s normálnou funkciou pečene. K dispozícii nie sú klinické skúsenosti u pacientov s ťažkou (Childovo-Pughovo skóre C) poruchou funkcie pečene.

Pomalí metabolizátori CYP2C9

Približne polovica peľovej dávky lesinuradu je odbúraná metabolizmom sprostredkovaným CYP2C9. Účinok genotypu CYP2C9 na farmakokinetiku lesinuradu sa skúmal u 8 zdravých osôb a u 59 pacientov s dnou po dennom podávaní dávky lesinuradu v rozsahu od 200 mg do 600 mg bez alebo s inhibítorom xantinoxidázy. Pri dávke 400 mg, pri porovnaní s extenzívnymi metabolizátormi CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N= 41]), sa zvýšená expozícia lesinuradu spojená s vyššou renálnou exkréciou lesinuradu pozorovala u stredne rýchlych metabolizátorov CYP2C9 (CYP2C9 *1/*3 [N= 4], približne 22 % zvýšenie AUC) a u pomalých metabolizérov CYP2C9 (CYP2C9 *3/*3 [N= 1], približne 111 % zvýšenie AUC). Individuálne hodnoty však boli v rámci rozsahu pozorovanom u extenzívnych metabolizátorov.

Pacienti, o ktorých je známe, alebo u ktorých je podozrenie, že sú pomalými metabolizátormi CYP2C9 na základe anamnézy alebo skúsenosti s inými substrátmi CYP2C9, majú užívať Duzallo s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Iné osobitné skupiny pacientov

Na základe farmakokinetickej analýzy populácie nemá vek, pohlavie, rasa a etnická príslušnosť klinicky významný vplyv na farmakokinetiku lesinuradu. Na základe simulácií farmakokinetických modelov sa u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek a zníženou aktivitou CYP2C9 (súbežné podávanie inhibítora CYP2C9 alebo pomalí metabolizátori CYP2C9) predpokladá zvýšenie AUC o približne 200 % v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek a neporušenou aktivitou CYP2C9.

Farmakokinetické vlastnosti u starších pacientov

Kinetické vlastnosti alopurinolu pravdepodobne nebudú upravené inak, ako zhoršením funkcie obličiek (pozri časť 5.2 porucha funkcie obličiek).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Lesinurad

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Alopurinol

V štúdiách na zvieratách dlhodobé používanie vysokých dávok alopurinolu spôsobilo tvorbu precipitátov xantínu, čo viedlo k zmenám v močovom trakte.

Posledné vykonané štúdie *in vitro* a *in vivo* nepreukázali žiadny mutagénny či karcinogénny potenciál.

Jedna štúdia u myší dostávajúcich intraperitoneálne dávky 50 alebo 100 mg/kg v 10. alebo 13. deň gestácie preukázala abnormality plodu, v podobnej štúdiu u potkanov pri dávke 120 mg/kg v 12. deň gestácie sa však nepozorovali žiadne abnormality. Rozsiahle štúdie vysokých perorálnych dávok alopurinolu u myší až do 100 mg/kg/deň, u potkanov až do 200 mg/kg/deň a u králikov až do 150 mg/kg/deň v 8. až 16. deň gestácie nepreukázali žiadne teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

Hydroxypropylcelulóza
Mikrokryštalická celulóza
Monohydrát laktózy
Křesťovidón
Stearin horečnatý

Obal tablety

Hypromelóza
Oxid titaničitý (E171)
Triacetín
Žltý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Nepriehľadný (PVC/PVdC/hliníkový) blister.

Veľkosti balenia po 10, 30 alebo 100 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dohľadnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA na 10, 30 a 100 filmom obalených tabliet

1. NÁZOV LIEKU

Duzallo 200 mg/200 mg filmom obalené tablety
alopurinol/lesinurad

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg alopurinolu a 200 mg lesinuradu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. ĎALŠIE ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1300/001	30 filmom obalených tabliet
EU/1/18/1300/002	100 filmom obalených tabliet
EU/1/18/1300/005	10 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRILIOVOM PÍSME

duzallo 200 mg/200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Duzallo 200 mg/200 mg filmom obalené tablety
alopurinol/lesinurad

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Grünenthal GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA na 10, 30 a 100 filmom obalených tabliet

1. NÁZOV LIEKU

Duzallo 300 mg/200 mg filmom obalené tablety
alopurinol/lesinurad

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 300 mg alopurinolu a 200 mg lesinuradu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje laktózu. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
100 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/18/1300/003	30 filmom obalených tabliet
EU/1/18/1300/004	100 filmom obalených tabliet
EU/1/18/1300/006	10 filmom obalených tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRANILOVOM PÍSME

duzallo 300 mg/200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Duzallo 300 mg/200 mg filmom obalené tablety
alopurinol/lesinurad

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Grünenthal GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Duzallo 200 mg/200 mg filmom obalené tablety alopurinol/lesinurad

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Duzallo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Duzallo
3. Ako užívať Duzallo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Duzallo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Duzallo a na čo sa používa

Duzallo obsahuje liečivá alopurinol a lesinurad. Používa sa na liečbu dny u dospelých pacientov v prípade, ak samotný alopurinol nestačí na kontrolu vašej dny. Dna je druh artritídy spôsobený nahromadením kryštálov kyseliny močovej okolo kĺbov. Duzallo zastaví toto hromadenie znížením hladiny kyseliny močovej v krvi a môže zabrániť ďalšiemu poškodeniu kĺbov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Duzallo

Neužívajte Duzallo:

- ak ste alergický na alopurinol, lesinurad alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte „syndróm z rozpadu nádoru“ - rýchly rozpad rakovinových buniek, ktorý môže zapríčiniť vysoké hladiny kyseliny močovej.
- ak máte „Leschov-Nyhanov syndróm“ – zriedkavé dedičné ochorenie, ktoré sa začína v detstve a je spojené s veľkým množstvom kyseliny močovej v krvi.
- ak je činnosť vašich obličiek veľmi oslabená, alebo ak máte ochorenie obličiek v konečnom štádiu (ak obličky nepracujú dostatočne, aby mohli splňať potreby tela).
- ak ste dostali transplantovanú obličku.
- ak podstupujete dialýzu obličiek.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Duzallo, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte, alebo ste niekedy mali zlyhávanie srdca alebo iné problémy so srdcom

- ak sa vaša dna zhorší
Niektorí ľudia môžu mať viac záchvatov dny (náhla alebo závažná bolesť a opuch kĺbov, nazývané aj akútne dnové záchvaty), keď začínajú užívať Duzallo a počas prvých týždňov alebo mesiacov liečby. Ak sa to stane, pokračujte v užívaní Duzalla a povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Liek stále znižuje hladinu kyseliny močovej. Ak budete užívať Duzallo tak, ako vám odporučil váš lekár, časom budú vaše dnové záchvaty zriedkavejšie. Váš lekár vám môže predpísať ďalšie lieky, ktoré pomôžu zabrániť alebo liečiť príznaky záchvatov dny a povie vám, ako dlho máte užívať tieto ďalšie lieky.
- ak máte poruchu funkcie štítnej žľazy

Vyrážka a kožné prejavy

U pacientov užívajúcich alopurinol sa vyskytli závažné kožné vyrážky (syndróm precitlivenosti, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza). Vyrážka môže zahŕňať vredy v ústach, hrdle, nose, na genitáliách a konjunktivitídu (červené a opuchnuté oči). Závažné kožné vyrážky sa často vyskytujú po príznakoch podobných chrípke, ako napríklad horúčka, bolesť hlavy, bolesť celého tela. Vyrážka môže pokrývať veľké plochy na tele spolu s pľuzgiermi a odľupovaním sa kože. Tieto závažné kožné reakcie môžu byť častejšie:

- u osôb čínskeho Han, thajského alebo kórejskeho pôvodu,
- u osôb s problémami s obličkami a užívajúcich tento liek spolu s diuretikami (liek, ktorý zvyšuje tvorbu moču).

Ak sa u vás vyskytne vyrážka alebo ktorýkoľvek z týchto kožných príznakov, **prestaňte užívať tento liek a okamžite kontaktujte vášho lekára.**

Problémy s obličkami

Duzallo môže spôsobiť závažné problémy s obličkami (pozri časť 4). Váš lekár skontroluje, ako pracujú vaše obličky pred začatím a počas liečby Duzallom. Môže zvažovať ukončenie liečby Duzallom, ak vyšetrenia krvi naznačujú zmeny vo funkcii vašich obličiek alebo ak spozorujete príznaky problémov s obličkami. Ak sa funkcia vašich obličiek zlepší, váš lekár vám môže povedať, aby ste opätovne začali užívať Duzallo.

Deti a dospievajúci

Duzallo sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Duzallo

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že Duzallo môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky. Niektoré iné lieky môžu takisto ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Duzallo.

Ak teraz užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- kyselina acetylsalicylová – na zmiernenie horúčky a bolesti v dávke viac ako 325 mg denne
- lieky na liečbu vysokého krvného tlaku, napr. inhibitory ACE, tablety na odvodnenie (diuretiká - lieky, ktoré zvyšujú vylučovanie moču) a blokátory vápnikového kanálu, napr. nifedipín
- lieky na liečbu vysokých hladín cholesterolu, napr. simvastatín
- flukonazol – na liečbu hubových infekcií
- amiodarón – na liečbu problémov so srdcovým rytmom
- kyselina valproová, valpromid, fenytoín alebo karbamazepín – na prevenciu kŕčov (záchvatov), poruchy nálady a na prevenciu migrén
- bupropión - na liečbu depresie alebo ako pomoc prestať fajčiť
- sildenafil – na liečbu problémov s erekciou u mužov
- antikoncepciu – používané na zabránenie otehotnenia – vrátane perorálnej antikoncepcie (ako je „tabletká“), injekcií, náplastí a implantátov
- kumarínové antikoagulanciá – na prevenciu a liečbu krvných zrazenín
- antibiotiká, ako napríklad ampicilín alebo amoxicilín
- lieky na liečbu AIDS/HIV, napr. didanozín, efavirenz

- chlórpropamid, používa sa na liečbu cukrovky
- teofylín, používa sa na liečbu problémov s dýchaním
- lieky na zníženie imunitnej odpovede (imunosupresíva), napr. cyklosporín, azatioprin
- vidarabín, používa sa na liečbu herpesu a ovčích kiahní
- cytostatiká (napr. cyklofosfamid, doxorubicín, bleomycín, prokarbazín, alkylačné činidlá, merkaptopurín), používané na liečbu rakoviny alebo reumatických ochorení
- hydroxid hlinitý, používa sa na liečbu pálenia záhy a spätný návrat kyseliny (medzi užitím týchto dvoch liekov by ste mali zachovať časový odstup minimálne 3 hodiny)

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo ak si nie ste istí), porozprávajte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako užijete Duzallo.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Duzallo, ak ste tehotná. Poradte sa so svojim lekárom.

Duzallo sa neodporúča počas dojčenia, pretože alopurinol prechádza do materského mlieka.

Hormonálna antikoncepcia (sem patria perorálne (cez ústa), injekčné, transdermálne (cez kožu) a implantovateľné formy) nemusí spoľahlivo účinkovať pri súbežnom užívaní lieku Duzallo. Mali by ste zvážiť alternatívne metódy antikoncepcie. Poradte sa so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Duzallo môže spôsobiť ospalosť, závrat alebo poruchu rovnováhy. Ak máte tieto príznaky, nevedzte vodiť ani neobsluhujte stroje.

Duzallo obsahuje laktózu.

Tablety Duzallo obsahujú laktózu (druh cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Duzallo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Výber sily dávky lieku Duzallo závisí od dávky alopurinolu užívaného vo forme jednotlivých tablety (tabliet) a stanoví ju váš lekár. váš lekár vám povie, ak sú naďalej potrebné ďalšie dávky alopurinolu.

Duzallo je tableta, ktorú sa užíva cez ústa. Odporúčaná dávka je 1 tableta jedenkrát denne ráno.

Neužívajte viac ako 1 tabletu denne.

Tabletu prehltajte vcelku s vodou ráno po raňajkách. Počas dňa pite veľa vody, aby ste znížili riziko tvorby obličkových kameňov.

Ak užijete viac Duzallo, ako máte

Ak užijete viac tohto lieku ako máte, okamžite to povedzte lekárovi alebo choďte do najbližšej nemocnice. Môžete mať pocit na vracanie, vracať, mať závrat alebo hnačku.

Ak zabudnete užiť Duzallo

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku Duzallo nasledujúce ráno.

Ak prestanete užívať Duzallo

Neprestaňte užívať Duzallo bez toho, aby ste sa vopred poradili s vaším lekárom, aj keď sa cítite lepšie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Problémy s obličkami

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, **prestaňte užívať Duzallo a ihneď navštívte svojho lekára**, pretože to môžu byť prejavy problému s obličkami – môžete potrebovať naliehavú zdravotnú starostlivosť.

Príznaky zahŕňajú:

Menej časté – môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- bolesť v boku (pod rebrami a nad bedrovou kosťou),
- pocit na vracanie (nevoľnosť),
- vracanie,
- zmeny pri močení alebo ťažkosti s močením,
- pocit únavy alebo choroby alebo strata chuti do jedla.

Precitlivenosť

Ak spozorujete reakciu precitlivenosti (alergická reakcia) **prestaňte užívať Duzallo a ihneď navštívte svojho lekára**.

Prejavy zahŕňajú:

Menej časté – môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- odlupujúcu sa kožu, vredy alebo bolestivosť v oblasti pier a úst.
- Veľmi zriedkavo môžu prejavy zahŕňať náhly sipot, búšenie srdca alebo pocit tiesne na hrudi a odpadnutie.
- horúčku, kožnú vyrážku, bolesť kĺbov a výsledky vyšetrenia krvi a testov pečenevej funkcie mimo normy (môžu to byť prejavy precitlivenosti postihujúcej viacero orgánov)

Zriedkavé – môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- možné život ohrozujúce kožné vyrážky (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza), ktoré sa na začiatku vyskytujú ako červené bodky alebo okrúhle fláky často so stredovým pľuzgierom so stopkou. Ďalšie prejavy, ktoré je potrebné sledovať, zahŕňajú:
 - o vredy v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a konjunktivitídu (červené a opuchnuté oči)
 - o rozsiahle pľuzgiere alebo olupovanie kože
 - o príznaky podobné chrípke

Veľmi zriedkavé – môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

- opuch pier, jazyka, tváre, hrdla, ťažkosti pri prehĺtaní alebo dýchaní alebo začervenanie vystúpené páľivé miesta na pokožke/žihľavka (angioedém)
- Príležitostne môže liek Duzallo ovplyvniť krv, čo spôsobí rýchlejšiu tvorbu podliatin ako zvyčajne, alebo budete mať bolesti hrdla, poprípade iné prejavy infekcie. Tieto účinky sa väčšinou vyskytujú u osôb s problémami s obličkami a pečťou (agranulocytóza).

Ďalšie vedľajšie účinky

Časté – môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zvýšená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi,
- chrípka,
- bolesť hlavy,

- vyšetrenie krvi preukazujúce zvýšený kreatinín (čo môže byť príznakov problémov s obličkami),
- pálenie záhy (reflux kyseliny),
- kožná vyrážka.

Menej časté – môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- obličkové kamene,
- porucha funkcie obličiek,
- kožné reakcie vrátane sčervenania, svrbenia kože, hrčkovitej vyrážky (žihľavka) a kožnej vyrážky pri vystavení sa slnečnému žiareniu,
- dehydratácia (strata nadmerného množstva tekutín z vášho tela),
- pocit na vracanie (nevoľnosť) alebo vracanie,
- hnačka,
- výsledky vyšetrenia funkcie pečene mimo normy.

Zriedkavé – môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- poruchy funkcie pečene (hepatitída).

Veľmi zriedkavé – môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

- bolesť na hrudníku, pomalý srdcový pulz, vysoký krvný tlak alebo pomalý tep,
- vracanie krvi (opakujúca sa hemateméza), prítomnosť nadmerného množstva tuku v stolici (steatorea),
- zápal sliznice v ústach (stomatitída), zmena frekvencie vykaškovania stolice (zmena počtu stolíc),
- vypadávanie vlasov alebo zmena farby vlasov,
- porucha metabolizmu glukózy (cukrovka, lekár vám môže odmerať hladinu cukru v krvi, aby skontroloval, či je to váš prípad),
- vysoké hladiny cholesterolu v krvi (hyperlipidémia),
- depresia,
- kóma,
- slabosť, trpnutie, pocit nestability v nohách, neschopnosť pohybu (paralýza) alebo strata vedomia,
- neschopnosť ovládať pohyby svalov (ataxia),
- pocit mravenčenia, šteklenia, pichania alebo pálenia pokožky (parestézia),
- bolesť hlavy, závrat, ospalosť alebo poruchy videnia,
- zahmlenie oka (katarakta, sivý zákal),
- zmena vnímania chuti,
- krv v moči (hematúria),
- neplodnosť u mužov alebo poruchy erekcie,
- zväčšenie prsníkov, u mužov, ako aj u žien,
- hromadenie tekutín spôsobujúce opuch (edém), obzvlášť členkov,
- bolesť svalov,
- bolestivé kožné vredy,
- poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť znecitlivenie, bolesť a slabosť.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Duzallo

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke alebo blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Duzallo obsahuje

Liečivá sú alopurinol a lesinurad.

Každá Duzallo 200 mg/200 mg filmom obalená tableta obsahuje 200 mg alopurinolu a 200 mg lesinuradu.

Ďalšie zložky sú:

- jadro tablety: hydroxypropylcelulóza, mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, krospovidón, stearan horečnatý
- obal tablety: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), triacetín, žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172)

Ako vyzerá Duzallo a obsah balenia

Duzallo 200 mg/200 mg filmom obalené tablety sú svetloružové oválne tablety, ktoré majú na jednej strane vyryté „LES200“ a „ALO200“.

Duzallo 200 mg / 200 mg tablety sú dostupné v blisteroch vo veľkostiach balenia po 10, 30 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Duzallo 300 mg/200 mg filmom obalené tablety alopurinol/lesinurad

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Duzallo a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Duzallo
3. Ako užívať Duzallo
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Duzallo
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Duzallo a na čo sa používa

Duzallo obsahuje liečivá alopurinol a lesinurad. Používa sa na liečbu dny u dospelých pacientov v prípade, ak samotný alopurinol nestačí na kontrolu vašej dny. Dna je druh artritídy spôsobený nahromadením kryštálov kyseliny močovej okolo kĺbov. Duzallo zastaví toto hromadenie znížením hladiny kyseliny močovej v krvi a môže zabrániť ďalšiemu poškodeniu kĺbov.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Duzallo

Neužívajte Duzallo:

- ak ste alergický na alopurinol, lesinurad alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte „syndróm z rozpadu nádoru“ - rýchly rozpad rakovinových buniek, ktorý môže zapríčiniť vysoké hladiny kyseliny močovej.
- ak máte „Leschov-Nyhanov syndróm“ – zriedkavé dedičné ochorenie, ktoré sa začína v detstve a je spojené s veľkým množstvom kyseliny močovej v krvi.
- ak je činnosť vašich obličiek veľmi oslabená, alebo ak máte ochorenie obličiek v konečnom štádiu (ak obličky nepracujú dostatočne, aby mohli splňať potreby tela).
- ak ste dostali transplantovanú obličku.
- ak podstupujete dialýzu obličiek.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Duzallo, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:

- ak máte, alebo ste niekedy mali zlyhávanie srdca alebo iné problémy so srdcom
- ak sa vaša dna zhorší

Niektorí ľudia môžu mať viac záchvatov dny (náhla alebo závažná bolesť a opuch kĺbov, nazývané aj akútny dnový záchvat), keď začínajú užívať Duzallo a počas prvých týždňov alebo mesiacov liečby. Ak sa to stane, pokračujte v užívaní Duzalla a povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Liek stále znižuje hladinu kyseliny močovej. Ak budete užívať Duzallo tak, ako vám odporučil váš lekár, časom budú vaše dnové záchvaty zriedkavejšie. Váš lekár vám môže predpísať ďalšie lieky, ktoré pomôžu zabrániť alebo liečiť príznaky záchvatov dny a povie vám, ako dlho máte užívať tieto ďalšie lieky.

- ak máte poruchu funkcie štítnej žľazy

Vyrážka a kožné prejavy

U pacientov užívajúcich alopurinol sa vyskytli závažné kožné vyrážky (syndróm precitlivenosti, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza). Vyrážka môže zahŕňať vredy v ústach, hrdle, nose, na genitáliách a konjunktivitídu (červené a opuchnuté oči). Závažné kožné vyrážky sa často vyskytujú po príznakoch podobných chrípke, ako napríklad horúčka, bolesť hlavy, bolesť celého tela. Vyrážka môže pokrývať veľké plochy na tele spolu s pľuzgiermi a olupovaním sa kože. Tieto závažné kožné reakcie môžu byť častejšie:

- u osôb čínskeho Han, thajského alebo kórejského pôvodu,
- u osôb s problémami s obličkami a užívajúcich tento liek spolu s diuretikami (liek, ktorý zvyšuje tvorbu moču).

Ak sa u vás vyskytne vyrážka alebo ktorýkoľvek z týchto kožných príznakov, **prestaňte užívať tento liek a okamžite kontaktujte vášho lekára.**

Problémy s obličkami

Duzallo môže spôsobiť závažné problémy s obličkami (pozri časť 4). Váš lekár skontroluje, ako pracujú vaše obličky pred začatím a počas liečby Duzallom. Môže zvážiť ukončenie liečby Duzallom, ak vyšetrenia krvi naznačujú zmeny vo funkcii vašich obličiek alebo ak spozorujete príznaky problémov s obličkami. Ak sa funkcia vašich obličiek zlepší, váš lekár vám môže povedať, aby ste opätovne začali užívať Duzallo.

Deti a dospievajúci

Duzallo sa neodporúča používať u detí a dospievajúcich vo veku do 18 rokov.

Iné lieky a Duzallo

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že Duzallo môže ovplyvniť spôsob, akým účinkujú niektoré iné lieky. Niektoré iné lieky môžu takisto ovplyvniť spôsob, akým účinkuje Duzallo.

Ak teraz užívate ktorýkoľvek z nasledujúcich liekov, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi:

- kyselina acetylsalicylová – na zmiernenie horúčky a bolesti v dávke viac ako 325 mg denne
- lieky na liečbu vysokého krvného tlaku, napr. inhibitory ACE, tablety na odvodnenie (diuretiká - lieky, ktoré zvyšujú vylučovanie moču) a blokátory vápnikového kanálu, napr. amlodipín
- lieky na liečbu vysokých hladín cholesterolu, napr. simvastatín
- flukonazol – na liečbu hubových infekcií
- amiodarón – na liečbu problémov so srdcovým rytmom
- kyselina valproová, valpromid, fenytoín alebo karbamazepín – na prevenciu kŕčov (záchvatov), poruchy nálady a na prevenciu migrén
- bupropión - na liečbu depresie alebo ako pomoc prestať fajčiť
- sildenafil – na liečbu problémov s erekciou u mužov
- antikoncepciu – používané na zabránenie otehotnenia – vrátane perorálnej antikoncepcie (ako je „tabletká“), injekcií, náplastí a implantátov
- kumarínové antikoagulanciá – na prevenciu a liečbu krvných zrazenín
- antibiotiká, ako napríklad ampicilín alebo amoxicilín
- lieky na liečbu AIDS/HIV, napr. didanozín, efavirenz
- chlórpropamid, používa sa na liečbu cukrovky

- teofylín, používa sa na liečbu problémov s dýchaním
- lieky na zníženie imunitnej odpovede (imunosupresíva), napr. cyklosporín, azatioprín
- vidarabín, používa sa na liečbu herpesu a ovčích kiahní
- cytostatiká (napr. cyklofosfamid, doxorubicín, bleomycín, prokarbazín, alkylačné činidlá, merkaptopurín), používané na liečbu rakoviny alebo reumatických ochorení
- hydroxid hlinitý, používa sa na liečbu pálenia záhy a spätný návrat kyseliny (medzi užitím týchto dvoch liekov by ste mali zachovať časový odstup minimálne 3 hodiny)

Ak sa vás týka ktorékoľvek z vyššie uvedeného (alebo ak si nie ste istí), porozprávajte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako užijete Duzallo.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu lieku Duzallo, ak ste tehotná. Poradte sa so svojím lekárom.

Duzallo sa neodporúča počas dojčenia, pretože alopurinol prechádza do materského mlieka.

Hormonálna antikoncepcia (sem patria perorálne (cez ústa), injekčné, transdermálne (cez kožu) a implantovateľné formy) nemusí spoľahlivo účinkovať pri súbežnom užívaní lieku Duzallo. Mali by ste zvážiť alternatívne metódy antikoncepcie. Poradte sa so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Duzallo môže spôsobiť ospalosť, závrat alebo poruchu rovnováhy. Ak máte tieto príznaky, nevedte vozidlá ani neobsluhujte stroje.

Duzallo obsahuje laktózu.

Tablety Duzallo obsahujú laktózu (druh cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Duzallo

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Výber sily dávky lieku Duzallo závisí od dávky alopurinolu, užívanej vo forme jednotlivých tablety (tabliet) a stanoví ju váš lekár. váš lekár vám povie, ak sú naďalej potrebné ďalšie dávky alopurinolu.

Duzallo je tableta, ktorá sa užíva cez ústa. Odporúčaná dávka je 1 tableta jedenkrát denne ráno.

Neužívajte viac ako 1 tabletu denne.

Tabletu prehĺtnite vcelku s vodou ráno po raňajkách. Počas dňa pite veľa vody, aby ste znížili riziko tvorby obličkových kameňov.

Ak užívate viac Duzallo, ako máte

Ak užívate viac tohto lieku ako máte, okamžite to povedzte lekárovi alebo choďte do najbližšej nemocnice. Môžete mať pocit na vracanie, vracať, mať závrat alebo hnačku.

Ak zabudnete užiť Duzallo

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Počkajte a užite nasledujúcu dávku Duzallo nasledujúce ráno.

Ak prestanete užívať Duzallo

Neprestaňte užívať Duzallo bez toho, aby ste sa vopred poradili s vaším lekárom, aj keď sa cítite lepšie.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Problémy s obličkami

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, **prestaňte užívať Duzallo a ihneď navštívte svojho lekára**, pretože to môžu byť prejavy problému s obličkami – môžete potrebovať naliehavú zdravotnú starostlivosť.

Príznaky zahŕňajú:

Menej časté – môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- bolesť v boku (pod rebrami a nad bedrovou kosťou),
- pocit na vracanie (nevoľnosť),
- vracanie,
- zmeny pri močení alebo ťažkosti s močením,
- pocit únavy alebo choroby alebo strata chuti do jedla.

Precitlivenosť

Ak spozorujete reakciu precitlivenosti (alergická reakcia), **prestaňte užívať Duzallo a ihneď navštívte svojho lekára**.

Prejavy zahŕňajú:

Menej časté – môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- odlupujúca sa koža, vrede alebo bolestivosť v oblasti pier a úst.
- Veľmi zriedkavo môžu prejavy zahŕňať náhly sipot, búšenie srdca alebo pocit tiesne na hrudi a odpadnutie.
- horúčku, kožnú vyrážku, bolesť kĺbov a výsledky vyšetrenia krvi a testov pečenej funkcie mimo normy (môžu to byť prejavy precitlivenosti postihujúcej viacero orgánov)

Zriedkavé – môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- možné život ohrozujúce kožné vyrážky (Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza), ktoré sa na začiatku vyskytujú ako červené bodky alebo okrúhle fláky často so stredovým pľuzgierom so stopkami. Ďalšie prejavy, ktoré je potrebné sledovať, zahŕňajú:
 - o vrede v ústach, hrdle, nose, na pohlavných orgánoch a konjunktivitídu (červené a opuchnuté oči)
 - o rozsiahle pľuzgieriky alebo olupovanie kože
 - o príznaky podobné chrípke

Veľmi zriedkavé – môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

- opuch pier, jazyka, tváre, hrdla, ťažkosti pri prehĺtaní alebo dýchaní alebo začervenanie vystúpené páľavé miesta na pokožke/žihľavka (angioedém)
- Príležitostne môže liek Duzallo ovplyvniť krv, čo spôsobí rýchlejšiu tvorbu podliatin ako zvyčajne, alebo budete mať bolesti hrdla, poprípade iné prejavy infekcie. Tieto účinky sa väčšinou vyskytujú u osôb s problémami s obličkami a pečeňou (agranulocytóza).

Ďalšie vedľajšie účinky

Časté – môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- zvýšená hladina hormónu stimulujúceho štítnu žľazu v krvi,
- chrípka,
- bolesť hlavy,
- vyšetrenie krvi preukazujúce zvýšený kreatinín (čo môže byť príznakom problémov s obličkami),
- pálenie záhy (reflux kyseliny),
- kožná vyrážka.

Menej časté – môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- obličkové kamene,
- porucha funkcie obličiek,
- kožné reakcie vrátane sčervenania, svrbenia kože, hrčkovitej vyrážky (žihľavka) a kožnej vyrážky pri vystavení sa slnečnému žiareniu,
- dehydratácia (strata nadmerného množstva tekutín z vášho tela),
- pocit na vracanie (nevoľnosť) alebo vracanie,
- hnačka,
- výsledky vyšetrenia funkcie pečene mimo normy.

Zriedkavé – môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb

- poruchy funkcie pečene (hepatitída).

Veľmi zriedkavé – môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb

- bolesť na hrudníku, pomalý srdcový pulz, vysoký krvný tlak alebo pomalý tep,
- vracanie krvi (opakujúca sa hemateméza), prítomnosť nadmerného množstva tukov v stolici (steatorea),
- zápal sliznice v ústach (stomatitída), zmena frekvencie vylučovania stolice (zmena počtu stolíc),
- vypadávanie vlasov alebo zmena farby vlasov,
- porucha metabolizmu glukózy (cukrovka, lekár vám môže odmerať hladinu cukru v krvi, aby skontroloval, či je to váš prípad),
- vysoké hladiny cholesterolu v krvi (hyperlipidémia),
- depresia,
- kóma,
- slabosť, trpnutie, pocit nestability v nohách, neschopnosť pohybu (paralýza) alebo strata vedomia,
- neschopnosť ovládať pohyby svalov (ataxia),
- pocit mravenčenia, šteklenia, pichania alebo pálenia pokožky (parestézia),
- bolesť hlavy, závrat, ospalosť alebo poruchy videnia,
- zahmlenie oka (katarakta, sivý zákal),
- zmena vnímania chuti,
- krv v moči (hematúria),
- neplodnosť u mužov alebo poruchy erekcie,
- zväčšenie prsníkov, u mužov, ako aj u žien,
- hromadenie tekutín spôsobujúce opuch (edém), obzvlášť členkov,
- bolesť svalov,
- bolestivé kožné vredy,
- poškodenie nervov, ktoré môže spôsobiť znecitlivenie, bolesť a slabosť.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Duzallo

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuľke alebo blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Duzallo obsahuje

Liečivá sú alopurinol a lesinurad.

Každá Duzallo 300 mg/200 mg filmom obalená tableta obsahuje 300 mg alopurinolu a 200 mg lesinuradu.

Ďalšie zložky sú:

- jadro tablety: hydroxypropylcelulóza, mikrokryštalická celulóza, monohydrát laktózy, krospovidón, stearan horečnatý
- obal tablety: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), triacetín, žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172)

Ako vyzerá Duzallo a obsah balenia

Duzallo 300 mg/200 mg filmom obalené tablety sú oranžové a mierne hnedé oválne tablety, ktoré majú na jednej strane vyryté „LES200“ a „ALO300“.

Duzallo 300 mg / 200 mg tablety sú dostupné v blisteroch vo veľkostiach balenia po 10, 30 a 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Nemecko

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.