

**Zdravilo nima več dovoljenja za promet**

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Duzallo 200 mg/200 mg filmsko obložene tablete

Duzallo 300 mg/200 mg filmsko obložene tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Duzallo 200 mg/200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg alopurinola in 200 mg lesinurada.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 102,6 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Duzallo 300 mg/200 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg alopurinola in 200 mg lesinurada.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 128,3 mg laktoze (v obliki laktoze monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Duzallo 200 mg/200 mg filmsko obložene tablete

Bledo rožnate, podolgovate filmsko obložene tablete velikosti 7 x 17 mm.

Filmsko obložene tablete imajo na eni strani vgravirana napisa »LES200« in »ALO200«.

Duzallo 300 mg/200 mg filmsko obložene tablete

Ornamente in rahlo rjavkaste podolgovate filmsko obložene tablete velikosti 8 x 19 mm.

Filmsko obložene tablete imajo na eni strani vgravirana napisa »LES200« in »ALO300«.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Duzallo je indicirano pri odraslih za zdravljenje hiperurikemije pri bolnikih s protinom, ki z ustreznim odmerkom alopurinola samega ne dosežejo ciljne koncentracije sečne kisline v serumu.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### Odmerjanje

Alopurinol moramo titrirati do ustreznega odmerka preden uvedemo zdravilo Duzallo.

Izbira jakosti odmerka zdravila Duzallo je odvisna od odmerka alopurinola, ki ga bolnik jemlje kot samostojno tableto.

Priporočeni odmerek je ena tableta zdravila Duzallo (200 mg/200 mg ali 300 mg/200 mg) enkrat dnevno. To je tudi največji dnevni odmerek zdravila Duzallo (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki prejemajo odmerke alopurinola, višje od 300 mg, lahko uvedemo zdravilo Duzallo 200 mg/200 mg ali Duzallo 300 mg/200 mg, ob tem pa naj bolniki prejemajo dodatne odmerke alopurinola, da dosežejo skupni odmerek, kakršnega so prejeli pred uvedbo zdravila Duzallo.

Bolnikom je treba naročiti, da poskrbijo za dobro hidracijo.

Bolnike je treba opozoriti, da lahko neupoštevanje teh navodil poveča tveganje za ledvične dogodke (glejte poglavje 4.4).

Ciljna koncentracija sečne kisline v serumu je manj kot 6 mg/dl (360  $\mu$ mol/l). Pri bolnikih s tofi ali perzistentnimi simptomi je ciljna koncentracija manj kot 5 mg/dl (300  $\mu$ mol/l). Preverjanje ciljne koncentracije sečne kisline v serumu lahko opravimo po 4 tednih, da po potrebi prilagodimo zdravljenje do ciljne koncentracije sečne kisline v serumu. Upoštevati je treba tudi profilakso napadov protina (glejte poglavje 4.4).

### Posebne skupine bolnikov

#### *Starejši ( $\geq 65$ let)*

Odmerek ni treba prilagoditi glede na starost (glejte poglavje 5.2), vendar pa je pri starejših bolnikih bolj verjetno, da je delovanje ledvic zmanjšano (glejte priporočila za odmerjanje pri okvari ledvic). Izkušnje z zelo starimi bolniki ( $\geq 75$  let) so omejene.

#### *Okvara ledvic*

Zdravilo Duzallo je kontraindicirano pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min), s končno odpovedjo ledvic, pri bolnikih na dializi ali pri prejemnikih presajene ledvice (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Glede na njegov način delovanja, lesinurad pri teh bolnikih morda ni učinkovit (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Duzallo moramo pri bolnikih z očistkom kreatinina med 30 ml/min in manj kot 45 ml/min uporabljati previdno (izkušnje z lesinuradom pri bolnikih z ocenjenim očistkom kreatinina manj kot 45 ml/min so omejene).

#### *Okvara jeter*

Bolnikom z blago ali zmerno okvaro jeter (Child-Pugh razred A in B) odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2). Študij na bolnikih s hudo okvaro jeter z zdravilom Duzallo niso izvedli, zato priporočil za odmerjanje zdravila Duzallo ni mogoče dati.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Duzallo pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

### Način uporabe

#### peroralna uporaba

Zdravilo Duzallo je treba vzeti zjutraj s hrano in vodo.

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovine ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sindrom lize tumorja ali Lesch-Nyhanov sindrom.

Huda okvara ledvic (očistek kreatinina manj kot 30 ml/min), končna odpoved ledvic, prejemniki presajene ledvice in bolniki na dializi (glejte poglavje 4.2).

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Že obstoječa srčno-žilna bolezen

Zaradi nezadostnih podatkov za lesinurad, zdravila Duzallo ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih, ki so imeli v zadnjih 12 mesecih nestabilno angino pectoris, srčno popuščanje v razredu III ali IV po NYHA (New York Heart Association – Newyorško združenju za srce), neurejeno hipertenzijo ali nedaven miokardni infarkt, možgansko kap ali globoko vensko trombozo. Pri srčno-žilnih bolnikih v stabilnem stanju je treba za vsakega bolnika posamezno sproti ocenjevati ravnovesje koristi in tveganj ter pri tem upoštevati koristi znižanja koncentracije urata v primerjavi z možnim povečanjem tveganja za srčne bolezni (glejte poglavje 4.8).

#### Ledvični dogodki

Zdravljenje z lesinuradom 200 mg v kombinaciji z alopurinolom je spremljala večja pogostnost zvišanj kreatinina v serumu; ta so povezana z večjim izločanjem sečne kisline v ledvicah. Po uvedbi zdravila Duzallo se lahko pojavijo neželeni učinki povezani z delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.8).

Delovanje ledvic je treba oceniti pred uvedbo zdravila Duzallo in ga nadzirati redno (npr. 4-krat na leto) med zdravljenjem glede na klinične okoliščine, kot so izhodiščno delovanje ledvic, zmanjšanje volumna, sočasne bolezni ali sočasna zdravila. Bolnike z zvišanjem kreatinina v serumu na več kot 1,5-kratno vrednost, kot je bila pred zdravljenjem, je treba skrbno nadzorovati. Uporabo zdravila Duzallo je treba prekiniti, če se kreatinin v serumu zviša na več kot 2-kratno vrednost, kot je bila pred zdravljenjem, prav tako tudi v primeru akutne vrednosti kreatinina v serumu nad 4,0 mg/dl. Zdravljenje je treba prekiniti pri bolnikih s simptomi, ki lahko kažejo na akutno urično nefropatijo: npr. z bolečinami v ledvenem predelu, navzeo ali bruhanjem; v tem primeru je treba takoj izmeriti kreatinin v serumu. Zdravljenja z zdravilom Duzallo ne smemo ponovno uvesti, če za zvišane vrednosti kreatinina v serumu nimamo alternativne razlage.

#### Vpliv genotipa CYP2C9

Bolnike, ki so slabi presnavljalci s CYP2C9, je treba zdraviti previdno, ker imajo lahko večje tveganje za neželene učinke na ledvicah, povezane z lesinuradom (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

#### Sindrom preobčutljivosti, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN)

Preobčutljivostne reakcije, ki jih povzroča alopurinol, se lahko kažejo na mnogo različnih načinov, vključno z makulopapularnim eksantemom, sindromom preobčutljivosti (poznanim tudi kot DRESS) in SJS/TEN. Pri bolnikih s sindromom preobčutljivosti in SJS/TEN zdravila ne smemo ponovno uvesti. Uporaba kortikosteroidov pomaga pri zdravljenju preobčutljivostnih reakcij na koži.

Zdravljenje z zdravilom Duzallo in vsemi dodatnimi odmerki alopurinola moramo ob prvem pojavu kožnega izpuščaja, povezanega z alopurinolom, ali drugih znakov alergijske reakcije, nemudoma prekiniti in po potrebi uvesti dodatno zdravljenje.

Preobčutljivostnih reakcij na alopurinol je lahko več pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, ki sočasno prejemajo diuretike (predvsem tiazide) in zdravilo Duzallo (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

## HLA-B\*5801 alel

HLA-B\*5801 alel je povezan s tveganjem za nastanek z alopurinolom povezanega sindroma preobčutljivosti in SJS/TEN. Pogostnost HLA-B\*5801 alela se zelo razlikuje med etničnimi populacijami: do 20% pri Han Kitajcih, 8–15% pri Tajcih, približno 12% pri Korejcih in 1–2% pri Japoncih in Evropejcih. Ugotavljanje HLA-B\*5801 alela pred uvedbo zdravljenja z alopurinolom bi bilo smotno pri podskupinah bolnikov, pri katerih je visoka pojavnost tega alela. Kronično obolenje ledvic lahko tveganje pri teh bolnikih še dodatno poveča. Če genotipizacija HLA-B\*5801 alela ni možna pri bolnikih, ki so potomci Han Kitajcev, Tajcev ali Korejcev, je nujno pred pričetkom zdravljenja najprej temeljito proučiti in opredeliti koristi, ki morajo odtehtati večje tveganje. Genotipizacija pri drugih populacijah bolnikov ni v uporabi. Če je znano, da je bolnik nosilec HLA-B\*5801 alela, zlasti če je potomec Han Kitajcev, Tajcev ali Korejcev, se zdravljenje z alopurinolom ne bi smelo pričeti, razen v primerih, kadar ni drugih možnosti zdravljenja in se koristi večje od tveganja. Nujno je biti še posebno pozoren na znake sindroma preobčutljivosti in SJS/TEN in bolnika opozoriti, da ob prvem pojavu simptomov nemudoma prekine zdravljenje.

SJS/TEN se lahko pojavita tudi pri bolnikih, ki niso nosilci HLA-B\*5801 alela in ne glede na njihovo etnično poreklo.

## Akutni napadi protina

Po uvedbi zdravila Duzallo se lahko pojavijo napadi protina. Pojavijo se, ker znižanje koncentracije sečne kisline v serumu povzroči mobilizacijo urata iz zalog v tkivih. Upoštevati je treba tudi profilakso napadov protina (glejte poglavje 4.2).

Zaradi napada protina zdravila Duzallo ni treba prenehati uporabljati. Napad protina je treba obvladati sočasno, kot je primerno za vsakega posameznega bolnika. Trajno zdravljenje z zdravilom Duzallo zmanjša pogostnost napadov protina.

## Zagozditev ledvičnih kamnov iz sečne kisline

Ustrezno zdravljenje z alopurinolom v ledvičnem mehu povzroči raztapljanje velikih kamnov iz sečne kisline in majhno možnostjo, da se zagozdijo v sečevodih.

## Bolezni ščitnice

Zvišane vrednosti TSH ( $> 5,5$  mIU/mL) so ugotovili pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju z alopurinolom (5,8%) v dolgotrajni odprti podaljšani študiji. Previdnost je potrebna pri uporabi alopurinola pri bolnikih s spremenjenim delovanjem ščitnice.

## Klinično pomembna medsebojna delovanja z drugimi zdravili

### *Substrati CYP3A*

Lesinurad je blag do zmeren induktor CYP3A (glejte poglavje 4.5). Indukcijski učinek lesinurada pričakujemo po 2 do 3 tednih nepretrgane sočasne uporabe z zdravilom Duzallo. Bolnikom, ki se zdravijo s hipolipemiki (npr. lovastatinom ali simvastatinom) ali antihipertenzivi (npr. amlodipinom, felodipinom ali nisoldipinom), ki so občutljivi substrati CYP3A, je priporočljivo dodatno nadzirati lipide oziroma krvni tlak, ker se njihova učinkovitost lahko zmanjša (glejte poglavje 4.5).

### *Hormonski kontraceptivi*

Hormonski kontraceptivi, vključno s peroralnimi, injekcijskimi, transdermalnimi oblikami in vsadki, so med sočasno uporabo z zdravilom Duzallo lahko nezanesljivi. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati dodatne načine kontracepcije in se med jemanjem zdravila Duzallo ne smejo zanašati le na hormonsko kontracepcijo (glejte poglavji 4.5 in 4.6).

## Intoleranca za laktozo

Zdravilo Duzallo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Sočasna uporaba ni priporočljiva:

*Salicilati in neselektivne urikozurične učinkovine, kot je npr. probenecid*

Salicilati lahko v odmerkih nad 325 mg na dan oslabijo vpliv lesinurada na znižanje sečne kisline v serumu in se jih ne sme uporabljati skupaj z zdravilom Duzallo. Za uporabo salicilatov v odmerkih 325 mg ali manj na dan (tj. za srčno-žilno zaščito) ni omejitev.

V kliničnih študijah, nadzorovanih s placebom, so opazili dosledno znižanje sečne kisline pri bolnikih, ki so jemali nizke odmerke acetilsalicilne kisline v kombinaciji z alopurinolom ali febuksostatom.

Oksipurinol, glavni presnovek alopurinola, ki ima tudi terapevtski učinek, se izloča preko ledvic, podobno kot se izloča urat.

Zdravila, ki imajo neselektiven urikozurični učinek, kot ga imata probenecid ali visoki odmerki salicilatov, lahko pospešijo izločanje oksipurinola. To lahko zmanjša terapevtski učinek zdravila Duzallo, ki vsebuje učinkovino alopurinol, vendar je treba pomembnost tega preučiti pri vsakem primeru posebej.

*Ampicilin/amoksicilin*

Povečanje pogostnosti kožnega izpuščaja so opazili pri bolnikih, ki so prejeli ampicilin ali amoksicilin sočasno z alopurinolom, v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli obeh zdravil sočasno.

Vzročna povezanost z zdravilom Duzallo ni ugotovljena. Vseeno se priporoča, da bolniki, ki prejema zdravilo Duzallo, ki vsebuje učinkovino alopurinol, uporabljajo alternativo za ampicilin ali amoksicilin, kadar je to mogoče.

*Didanozin*

Pri zdravih prostovoljcih in bolnikih z okužbo s HIV, ki so prejeli didanozin, sta bili vrednosti najvišje plazemske koncentracije ( $C_{max}$ ) in področja pod krivuljo (AUC) približno podvojeni ob sočasnem zdravljenju z alopurinolom (300 mg na dnevno), ne da bi to vplivalo na končni razpolovni čas. Sočasna uporaba teh dveh učinkovin se načeloma ne priporoča. Če je sočasna uporaba neizogibna, je morda potrebno znižati odmerek didanozina, in bolnike je treba skrbno spremljati.

*Zaviralci epoksid-hidrolaze (npr. valprojska kislina, valpromid)*

Zaviralci mikrosomalne epoksid-hidrolaze (mEH – microsomal Epoxide Hydrolase) (npr. valprojska kislina, valpromid) lahko ovirajo presnovo lesinurada. Zdravilo Duzallo se ne sme uporabljati z zaviralci mEH.

Sočasna uporaba, ki jo je treba upoštevati:

*Diuretiki*

Ob sočasni uporabi alopurinola z diuretiki, zlasti tiazidi, so poročali o povečanem tveganju za preobčutljivost, predvsem pri okvari ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

*Zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE)*

Sočasna uporaba alopurinola in zaviralcev ACE lahko privede do povečanega tveganja za preobčutljivost, predvsem ob predhodni okvari ledvic.

### *6-merkaptopurin in azatioprin*

Koncentracije 6-merkaptopurina in azatioprina lahko dosežejo toksične vrednosti, če ne znižamo odmerka. Bolniki, ki jemljejo zdravilo Duzallo, ki vsebuje učinkovino alopurinol, in 6-merkaptopurin ali azatioprin, morajo odmerek 6-merkaptopurina ali azatioprina zmanjšati na 25% njim prvotno namenjenega odmerka. Bolnike je treba skrbno spremljati na učinkovitost zdravljenja in pojav toksičnosti.

### *Citostatiki*

Ob uporabi alopurinola in citostatikov (npr. ciklofosfamida, doksorubicin, bleomicina, prokarbazina, alkilirajoče učinkovine), se lahko pojavijo krvne diskrazije pogosteje, kot pri jemanju teh učinkovin samih.

Krvno sliko je treba zato redno spremljati.

### *Vidarabin (adenin arabinozid)*

Podatki kažejo, da je razpolovni čas adenin arabinozida v plazmi v prisotnosti alopurinola povečan in zato moramo biti ob sočasnem jemanju teh dveh učinkovin še posebej pozorni, da prepoznamo bolj izražene toksične učinke.

### *Substrati CYP3A*

Blaga do zmerna indukcija CYP3A, ki jo povzroči lesinurad, lahko zmanjša plazemsko izpostavljenost sočasno uporabljenim zdravilom, ki so občutljivi substrati CYP3A. V študijah medsebojnih delovanj lesinurada in substratov CYP3A na zdravih osebah je lesinurad zmanjšal koncentracijo sildenafil in amlodipina v plazmi. Zaviralci reduktaze HMG-CoA, ki so občutljivi substrati CYP3A lahko medsebojno delujejo z lesinuradom. V ključnih kliničnih preskušanjih so ocenili tudi bolnike, zdravljeni s hipolipemiki ali antihipertenzivi, ki so substrati CYP3A. Zamenjavo sočasnih zdravil je potreboval večji delež bolnikov, ki so obenem jemali kombinacijo lesinurada 200 mg in zaviralca ksantin-oksidaze, kot tistih, ki so jemali kombinacijo placebo in zaviralca ksantin-oksidaze (35% prvih in 28% drugih). Upoštevati je treba možnost manjše učinkovitosti sočasnih zdravil, ki so substrati CYP3A, in treba je nadzirati njihovo učinkovitost (npr. krvni tlak in koncentracijo holesterola) (glejte poglavje 4.4).

### *Ciklosporin*

Ob sočasnem jemanju lahko alopurinol zveča koncentracijo ciklosporina v plazmi. Upoštevati moramo možnost, da pride do povečane pojavnosti neželenih učinkov, ki so značilni za ciklosporin. Blaga do zmerna indukcija CYP3A, ki jo povzroči sočasno jemanje lesinurada, lahko zmanjša ali sčasoma odpravi ta učinek. Vendar podatki ni na voljo.

Pri bolnikih s presadki moramo bolnikom pogosto izmeriti raven ciklosporina in odmerek ciklosporina po potrebi prilagoditi, še zlasti ob uvedbi ali prenehanju jemanja zdravila Duzallo.

### *Hormonski kontraceptivi*

Lesinurad blago do zmerno inducira CYP3A in zato lahko zniža plazemsko koncentracijo nekaterih hormonskih kontraceptivov ter tako zmanjša njihovo kontracepcijsko učinkovitost (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

### *Substrati CYP2B6*

Glede na podatke *in vitro* lesinurad morda blago inducira CYP2B6, vendar to medsebojno delovanje ni klinično raziskano. Zato je bolnike priporočljivo nadzirati glede zmanjšane učinkovitosti substratov CYP2B6 (npr. bupropiona, efavirenza), kadar jih jemljejo sočasno z lesinuradom.

Na podlagi študij medsebojnega delovanja pri zdravih osebah in bolnikih s protinom, lesinurad nima klinično pomembnih medsebojnih delovanj z NSAID (naproksen in indometacin) in kolhicinom.

### *Teofilin*

Poročali so, da alopurinol zavira presnovo teofilina. Mehanizem tega medsebojnega delovanja lahko razložimo z delovanjem ksantin oksidaze na biotransformacijo teofilina pri človeku. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Duzallo, je treba spremljati raven teofilina.

### *Klorpropamid*

Če uporabljamo zdravilo Duzallo, ki vsebuje učinkovino alopurinol, sočasno s klorpropamidom, lahko ob slabem delovanju ledvic pride do tveganja za podaljšan hipoglikemični učinek.

### *Zaviralci in induktorji CYP2C9*

Med sočasno uporabo z zaviralci CYP2C9 se izpostavljenost lesinuradu poveča. Flukonazol, zmeren zaviralec CYP2C9, je povečal AUC lesinurada (56%) in njegovo  $C_{max}$  (38%), pa tudi količino lesinurada, ki se je nespremenjen izločil v urinu. Pričakovati je mogoče, da v podobni meri vplivajo na farmakokinetiko lesinurada tudi drugi zmerni zaviralci CYP2C9, npr. amiodaron. Zato je priporočljivo zdravilo Duzallo previdno uporabljati pri bolnikih, ki jemljejo zmerne zaviralce CYP2C9. Pričakovati je, da se izpostavljenost lesinuradu zmanjša, če je uporabljen sočasno z induktorji CYP2C9 (npr. s karbamazepinom, ki je zmeren induktor CYP2C9). Če se uporablja zdravilo Duzallo sočasno z induktorjem CYP2C9, je bolnika treba spremljati glede zmanjšane učinkovitosti.

### *Kumarinski antikoagulanti*

Pod eksperimentalnimi pogoji so poročali so o medsebojnem delovanju alopurinola in kumarinov. Klinična pomembnost tega ni jasna. Če prejme bolnik na peroralnih antikoagulantih zdravilo Duzallo, moramo upoštevati možnost medsebojnega delovanja. Vse bolnike, ki prejemajo kumarinske antikoagulate, moramo skrbno spremljati.

### *Aluminijev hidroksid*

Pri sočasni uporabi aluminijevega hidroksida imajo lahko zdravila, ki vsebujejo alopurinol, oslabljen učinek. Pri sočasni uporabi teh zdravil, moramo pri njunem jemanju upoštevati vsaj 3-urni interval med zdraviloma.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi lesinurada pri nosečnicah ni, podatki o uporabi alopurinola pa so omejeni. Študije na živalih z lesinuradom ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov. Študij na živalih o vplivu alopurinola na sposobnost razmnoževanja niso zadostne (glejte poglavje 5.3).

Zaradi previdnosti se je treba uporabi zdravila Duzallo med nosečnostjo izogniti. Ženske v rodni dobi se med jemanjem zdravila Duzallo ne smejo zanašati le na hormonsko kontracepcijo (vključno s peroralnimi, injekcijskimi, transdermalnimi oblikami in vsadki) (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

### Dojenje

Alopurinol in njegov presnovek oksipurinol se izločata v materino mleko. Zdravilu Duzallo se je med dojenjem boljše zadržati.

### Plodnost

Vpliv lesinurada in alopurinola na plodnost pri človeku ni raziskan.

Pri podganah moškega in ženskega spola lesinurad ni vplival na parjenje ali plodnost.

Študije vpliva na razmnoževanje z alopurinolom na podganah in kuncih v odmerkih, ki so do dvajsetkrat višji od običajnih odmerkov pri ljudeh, niso pokazali zmanjšanja plodnosti.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Lesinurad nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Ker so pa pri bolnikih, ki so jemali alopurinol (glejte poglavje 4.8) poročali o neželenih učinkih, kot so somnolenca, vrtoglavica in ataksija, morajo bolniki biti previdni preden vozijo, upravljajo stroje ali sodelujejo pri nevarnih dejavnostih, dokler se ne prepričajo, da zdravilo Duzallo ne vpliva na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.



## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnega profila

Varnost lesinurada 200 mg so ocenili v kliničnih preskušanjih 3. faze s kombiniranim zdravljenjem (vključno s podaljšanimi študijami). Najpogosteje poročani neželeni učinki med zdravljenjem z lesinuradom 200 mg so gripa, gastroezofagealna refluksna bolezen, glavobol in zvišanje kreatinina v krvi. Resni neželeni učinki (odpoved ledvic, okvara ledvic in nefrolitiazia) so se pojavljali občasno (manj kot 1 primer na 100 bolnikov) (glejte preglednico 1). V kliničnih preskušanjih je bila večina neželenih učinkov blagih ali zmernih in so med nadaljevanjem zdravljenja z lesinuradom izzveneli. Najpogostejši neželeni učinek, ki je povzročil prenehanje zdravljenja z lesinuradom, je bilo zvišanje kreatinina v krvi (pogostnost 0,8%).

Za alopurinol je pojavnost neželenih učinkov lahko odvisna od odmerka in tudi od kombinacije z drugimi zdravili.

### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti in organskem sistemu. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ) in zelo redki ( $< 1/10.000$ ).

Preglednica 1 navaja neželene učinke v kliničnih študijah pri bolnikih, ki so prejeli lesinurad 200 mg enkrat na dan v kombinaciji z alopurinolom, in tiste neželene učinke, ki so ugotovljeni za alopurinol kot samostojno zdravilo.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**Preglednica 1 Neželeni učinki po organskih sistemih in pogostnosti**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti</b>	<b>Občasni</b>	<b>Redki</b>	<b>Zelo redki</b>
<i>Infekcijske in parazitske bolezni</i>	gripa			furunkel
<i>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</i>				angioimunoblastni limfom T
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>				agranulocitoza*, aplastična anemija*, trombocitopenija*
<i>Bolezni imunskega sistema</i>		preobčutljivost**		
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>		dehidracija		sladkorna bolezen, hiperlipidemija
<i>Psihiatrične motnje</i>				depresija
<i>Bolezni živčevja</i>	glavobol			koma, paraliza, ataksija, nevropatija, parestezija, zaspanost/somnolenca, motnje okusa
<i>Očesne bolezni</i>				katarakta, spremembe vida (motnja vida in zamegljen vid), makulopatija
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami loširnosti</i>				vrtočlavica
<i>Srčne bolezni</i>				angina pectoris, bradikardija
<i>Žilne bolezni</i>				hipertenzija
<i>Bolezni prebavil</i>	gastroezofagealna refluksna bolezen	navzea, bruhanje in driska		ponavljajoča se hematemeza, steatoreja, stomatitis, spremenjena pogostnost odvajanja blata
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		moteni testi delovanja jeter	hepatitis	

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	izpuščaj			Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, angioedem, medikamentozni izpuščaj, alopecija, spremenjena barva las
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>				mialgija
<i>Bolezni sečil</i>		odpoved ledvic***, okvara ledvic, nefrolitiazia	urolitiazia	hematurija, azotemija
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>				neplodnost pri moških, erektilna disfunkcija, ginekomastija
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>				edem, splošno slabo počutje, astenija
<i>Preiskave</i>	zvišanje ščitnico stimulirajoči hormona (TSH) v krvi****, zvišanje kreatinina v krvi			

\* Zelo redko so poročali o trombocitopeniji, agranulocitozi in aplastični anemiji, predvsem pri osebah z okvarami v delovanju ledvic in/ali jeter

\*\* Fotodermatitis, fotosenzitivna reakcija, alergijski dermatitis, srbenje in urtikarija.

\*\*\* Vključuje prednostne izraze: odpoved ledvic, kronična odpoved ledvic in akutna odpoved ledvic.

\*\*\*\* Zvišanje ščitnico stimulirajoči hormon (TSH) v omenjenih študijah ni bil povezan s spremembami v koncentraciji prostega T4 in koncentracije TSH niso bile značilne za subklinični hipotiroidizem.

#### Opomba o izbranih neželenih učinkih

##### *Ledvični dogodki*

Zdravilo Duzallo, ki vsebuje učinkovino lesinurad, poveča izločanje sečne kisline v ledvicah; to lahko povzroči prehodno zvišanje kreatinina v serumu, neželene učinke na ledvicah in ledvične kamne (glejte poglavje 5.1).

### *Srčno-žilna varnost*

V randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah kombiniranega zdravljenja (CLEAR1 in CLEAR2) niso poročali o povečani pojavnosti bolnikov s prisojenimi večjimi srčno-žilnimi neželenimi učinki (MACE - Major Adverse Cardiovascular Events) (glejte poglavje 5.1).

### *Preobčutljivost*

V kliničnem programu so bili med uporabo lesinurada opisani redki primeri preobčutljivosti (fotodermatoza, fotosenzitivna reakcija, alergijski dermatitis, srbenje in urtikarija). Nobeden od teh primerov ni bil resen in nobeden ni zahteval sprejema v bolnišnico.

### *Bolezni imunskega sistema*

Preobčutljivostne reakcije se lahko kažejo kot zvišana telesna temperatura, spremembe na koži, mrazenje ali bolečine v sklepih.

Zapoznala preobčutljivostna reakcija, ki zajema več organov (znana kot preobčutljivostni sindrom ali DRESS), in vključuje zvišano telesno temperaturo, kožne izpuščaje, vaskulitis, limfadenopatijo, psevdolimfom, bolečine v sklepih, levkopenijo, eozinofilijo, hepatosplenomegalijo, nespremenjene rezultate preiskav delovanja jeter in sindrom izginjajočega žolčevoda (uničenje in izginotje žolčnih vodov v jetrih) in se pojavlja v različnih kombinacijah. Lahko so prizadeti tudi drugi organi (npr. jetra, pljuča, ledvice, trebušna slinavka, miokard in debelo črevo). Če kadarkoli med zdravljenjem pride do pojava takih reakcij, je treba takoj in trajno prenehati z jemanjem zdravila Dukallo.

Pri bolnikih s preobčutljivostnim sindromom zdravila ne smemo ponovno uvesti.

V primeru, da je prišlo do pojava generaliziranih preobčutljivostnih reakcij, so bile običajno prisotne motnje v delovanju ledvic in/ali jeter, še zlasti kadar je bil izid smrti.

### *Kožne reakcije*

Kožne reakcije so najpogostejši neželeni učinki in se lahko pojavijo kadarkoli v času zdravljenja.

Lahko so srbeče, makulopapulozne, občasno luskaste ali kot purpura in redko kot ekfoliativni izpuščaj, na primer pri Stevens-Johnsonovem sindromu in toksični epidermalni nekrolizi (SJS/TEN).

Največje tveganje za pojav SJS in TEN ali drugih resnih preobčutljivostnih reakcij je v prvih tednih zdravljenja. Pri bolnikih s SJS/TEN zdravila ne smemo ponovno uvesti.

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je na voljo v [Prilogi V](#).

## 4.9 Preveliko odmerjanje

### Lesinurad

Specifičnega zdravljenja za preveliko odmerjanje ni in simptomi prevelikega odmerjanja niso ugotovljeni.

### Alopurinol

Po podatkih iz literature in kot so poročali pri bolniku, ki je zaužil enkratni odmerek 20 g alopurinola, znaki vključujejo navzeo, bruhanje, drisko in omotico. Pri nekem drugem bolniku so poročali o zaužitju 22,5 g alopurinola brez neželenih učinkov. Specifični antidot ni poznan.

V primeru prevelikega odmerjanja mora biti bolnik deležen simptomatskega in podpornega zdravljenja, vključno z ustrežno hidracijo. Predvsem pri sočasnem jemanju azatioprina in/ali 6-merkaptopurina so pomembni ukrepi, s katerimi zmanjšujemo absorpcijo ali povečujemo izločanje, kot je npr. hemodializa (hemodializo lahko uporabimo pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter ali jeter).

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje protina, zdravila za zaviranje nastajanja sečne kisline.

Oznaka ATC: M04AA51

#### Mehanizem delovanja

Zdravilo Duzallo vsebuje lesinurad in alopurinol, dve učinkovini, ki zavirata nastajanje sečne kisline in se dopolnjujeta v mehanizmu delovanja.

Lesinurad je selektiven zaviralec reabsorpcije sečne kisline, ki zavira prenašalec sečne kisline URAT1. URAT1 je odgovoren za večino reabsorbirane filtrirane sečne kisline iz svetline ledvičnih tubulov. Z zavrtjem URAT1 lesinurad poveča izločanje sečne kisline in tako zniža sečno kislino v serumu (sUA-serum uric acid). Lesinurad zavre tudi OAT4, prenašalec sečne kisline, vpleten v hiperturikemijo zaradi diuretikov.

Lesinurad v kombinaciji z zaviralcem ksantin-oksidadze poveča izločanje sečne kisline in zmanjša njeno nastajanje ter tako doseže večje znižanje sUA.

Alopurinol je zaviralec ksantin-oksidadze. Alopurinol in njegov glavni presnovek oksipurinol zmanjšujeta raven sečne kisline v plazmi in sečnini tako, da zavirata delovanje encima ksantin-oksidadza, ki z oksidacijo pretvori hipoksantin v ksantin in nato ksantin v sečno kislino. Poleg zaviranja katabolizma purinov pride pri nekaterih bolnikih s hiperturikemijo do zaviranja de novo biosinteze purinov preko povratne zanke s hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaze. Med druge presnovke alopurinola spadata tudi alopurinol-ribozid in oksipurinol-7-ribozid.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost 200 mg lesinurada enkrat na dan so proučili v 2 multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih kliničnih študijah pri 812 odraslih bolnikih (11% bolnikov je bilo starejših, starih  $\geq 65$  let) s hiperturikemijo in protinom, ki so ga prejeli v kombinaciji z alopurinolom (CLEAR1 in CLEAR2). Vsi študije so trajale 12 mesecev, bolniki pa so v prvih petih mesecih zdravljenja z lesinuradom prejeli kolhicin ali NSAID za profilakso napadov protina.

#### *Zdravilo Duzallo pri bolnikih z nezadostnim odzivom*

Študiji CLEAR1 in CLEAR2 sta zajeli bolnike s protinom, ki so dobivali stabilen odmerek vsaj 300 mg alopurinola (oz. 200 mg v primeru zmerne okvare ledvic), so imeli koncentracijo sečne kisline v serumu manj kot 6,5 mg/dl in so imeli v preteklih 12 mesecih vsaj 2 napada protina. V obeh študijah je imelo 61% bolnikov blago ali zmerno okvaro ledvic in 19% jih je imelo tofe v izhodišču. Bolniki so še naprej uporabljali svoj odmerek alopurinola in so bili v razmerju 1:1:1 randomizirani na prejemanje 200 mg lesinurada, 400 mg lesinurada ali placeba enkrat na dan.

Primarni cilj študije učinkovitosti v študijah CLEAR1 in CLEAR2 je bil delež bolnikov, ki so do 6. meseca dosegli ciljno koncentracijo sečne kisline manj kot 6 mg/dl. V obeh študijah je ciljno koncentracijo sečne kisline v serumu manj kot 6 mg/dl do 6. in do 12. meseca doseglo značilno več bolnikov, ki so prejeli kombinacijo 200 mg lesinurada in alopurinola  $\geq 300$  mg/dan ( $\geq 200$  mg/dan pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic) kot bolnikov, ki so prejeli kombinacijo placeba in alopurinola (glejte preglednico 3).

Stabilen trajen odziv so dokazali z večjim deležem bolnikov, zdravljenih s kombinacijo 200 mg lesinurada in alopurinola, ki so dosegli ciljno koncentracijo sečne kisline v serumu na vsakem od

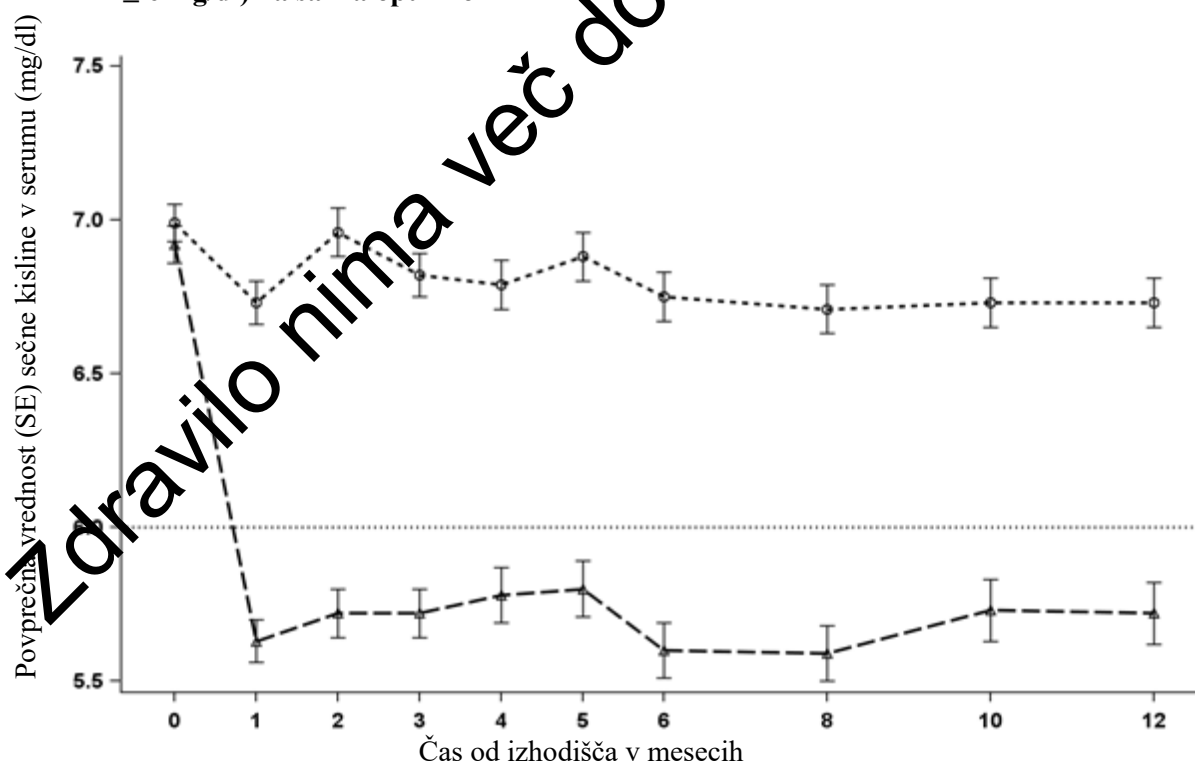
obiskov 3 mesece zapored (4., 5. in 6. mesec), v primerjavi z bolniki, ki so jemali placebo v kombinaciji z alopurinolom (glejte preglednico 3).

**Preglednica 3 Delež bolnikov, ki so dosegli ciljno koncentracijo sečne kisline v serumu (< 6 mg/dl) z lesinuradom v kombinaciji z alopurinolom – kumulativni podatki študij CLEAR1 in CLEAR2**

	Delež bolnikov, ki so dosegli ciljno vrednost sečne kisline v serumu (< 6,0 mg/dl) N (%)		Razlika v deležu (95% IZ)
Čas	Placebo + alopurinol N = 407	Lesinurad 200 mg + alopurinol N = 405	Lesinurad 200 mg v primerjavi s placebom
4., 5., 6. mesec	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21; 0,32)
6. mesec	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23; 0,36)
12. mesec	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18; 0,31)

Alopurinolu dodan lesinurad je v primerjavi s placebom povzročil takojšnje znižanje povprečne koncentracije sečne kisline v serumu; pri bolnikih, ki so nadaljevali z zdravljenjem, je bilo to znižanje stalno in dolgotrajno (glejte sliko 1).

**Slika 1 Povprečna koncentracija sečne kisline v serumu kumulativno v kliničnih študijah s kombinacijo lesinurada in alopurinola pri bolnikih, ki se niso zadostno odzvali (sUA ≥ 6 mg/dl) na sam alopurinol**



**Terapevtska skupina:**   --o-- Placebo + Alopurinol,       —Δ— Lesinurad 200 mg + Alopurinol

V obeh študijah je koncentracijo sečne kisline v serumu manj kot 5 mg/dl do 6. meseca dosegel večji delež bolnikov, ki so dobivali kombinacijo 200 mg lesinurada in alopurinola, kot tistih, ki so dobivali kombinacijo placeba in alopurinola (CLEAR1: 29% v primerjavi z 10%, CLEAR2: 35% v primerjavi s 5%).

### *Primarni cilj študije pri bolnikih z okvaro ledvic*

Tako kot v celotni populaciji je bil delež bolnikov z blago do zmerno okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina od 30 do 89 ml/min), ki so 6. mesec dosegli ciljno koncentracijo sečne kisline v serumu, 56% z 200 mg lesinurada in 29% s placebom po dodatku alopurinola v odmerkih 200 mg do 900 mg.

### *Klinični izidi – napadi protina, ki so zahtevali zdravljenje*

Delež napadov protina, ki so zahtevali zdravljenje, je bil v zadnjih 6 mesecih randomiziranih preskušanj (po prenehanju uporabe profilakse napadov) majhen in podoben kot pri placebo; mediani seštevek je bil nič. V dolgoročnih nekontroliranih podaljšanih preskušanj so se deleži napadov protina, ki so zahtevali zdravljenje, dodatno zmanjšali pri 60% bolnikov, ki so vstopili v podaljšane študije in nadaljevali zdravljenje z 200 mg lesinurada v kombinaciji z alopurinolom ali febuksostatonom v obdobju do enega dodatnega leta zdravljenja.

### *Klinični izidi – sočasna uporaba s tiazidi*

V kliničnih študijah kombinacije z alopurinolom, nadzorovanih s placebom, so opažali dosledno znižanje sečne kisline pri bolnikih, ki so jemali tiazidne diuretike.

### *Klinični izidi – ledvični dogodki*

Izvedli so dve 12-mesečni, s placebom nadzorovani preskušnji z lesinuradom v kombinaciji z alopurinolom v primerjavi z alopurinolom samim (placebo). V teh preskušanjih se je zvišanje kreatinina v serumu, ki je bilo od 1,5- do 2-kratnik izhodiščnega, pojavilo pri 4,4% bolnikov, ki so prejeli 200 mg lesinurada, in pri 2,2% bolnikov, ki so prejeli placebo. Zvišanje kreatinina v serumu, ki je bilo 2-kratnik izhodiščnega ali več, se je pojavilo pri 1,5% bolnikov, ki so prejeli 200 mg lesinurada in pri 0% bolnikov, ki so prejeli placebo. Ta zvišanja kreatinina v serumu so na splošno izzvenela, večinoma brez prekinitve zdravljenja. O neželenih učinkih v povezavi z ledvicami so poročali pri bolnikih, ki so prejeli 200 mg lesinurada (4,9%), v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (4,2%); ti neželeni učinki so povzročili prenehanje zdravljenja pri 1,0% bolnikov iz obeh terapevtskih skupin (glejte poglavje 4.4).

Najpogostejši z ledvicami povezani neželeni učinek je bilo zvišanje kreatinina v serumu (3,7% z lesinuradom 200 mg v primerjavi z 2,2% s placebom). Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic je bila pojavnost neželenih učinkov v povezavi z ledvicami v vseh terapevtskih skupinah podobna: lesinurad 200 mg (13,4%) in placebo (12,5%). Resne neželene učinke v povezavi z ledvicami, npr. akutno ledvično odpoved in okvaro ledvic so zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli placebo (0,2%), ne pa pri bolnikih, ki so prejeli lesinurad 200 mg.

Ledvični varnostni profil na podlagi podatkov dolgoročnih podaljšanih študij do 52 mesecev se sklada z varnostnim profilom, opredeljenim v študijah, nadzorovanih s placebom.

Bolniki z anamnezo ledvičnih kamnov so lahko bili vključeni v 12-mesečne študije z lesinuradom v kombinaciji z alopurinolom. V teh študijah so neželene učinke z ledvičnimi kamni (med njimi je bila najpogostejša nefrolitiaz) zabeležili pri bolnikih, ki so prejeli lesinurad 200 mg (0,5%), in pri bolnikih, ki so prejeli placebo (1,2%).

### *Klinični izidi – srčno-žilna varnost*

V randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih kliničnih študijah kombiniranega zdravljenja je bila pojavnost bolnikov s prisojenimi večjimi srčno-žilnimi neželenimi učinki (MACE-Major Adverse Cardiovascular Events: srčno-žilna smrt, miokardni infarkt brez smrtnega izida ali možganska kap brez smrtnega izida) na 100 bolnikov-let izpostavljenosti 0,60 (95% interval zaupanja (IZ): 0,15; 2,41) s placebom in 0,61 (95% IZ 0,15; 2,43) z 200 mg lesinurada, kadar sta bila uporabljena skupaj z alopurinolom (CLEAR1 in CLEAR2). Vzročna povezanost z lesinuradom ni ugotovljena.

V istih preskušanjih so vsi bolniki z MACE, ki so bili zdravljeni z 200 mg lesinurada, imeli v anamnezi srčno popuščanje, možgansko kap ali miokardni infarkt. Post hoc analize v podskupini bolnikov z velikim izhodiščnim srčno-žilnim tveganjem (opredeljevali so ga tranzitorna ishemična ataka, angina pectoris, srčno popuščanje, miokardni infarkt, periferna žilna bolezen in/ali možganska

kap) so pokazale, da je bila pojavnost MACE med uporabo s placebom 0/39 in z 200 mg lesinurada 2/43.

### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Duzallo za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje in preprečevanje hiperurikemije (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

#### *Lesinurad*

Absolutna biološka uporabnost lesinurada je približno 100%. Lesinurad se po peroralni uporabi hitro absorbira. Jemanje zdravila Duzallo s hrano z visoko vsebnostjo maščob in kalorij ni vplivalo na AUC lesinurada, medtem ko se je njegov  $C_{max}$  zmanjšal za 46% in njegov  $T_{max}$  povečal z 2 na 4,5 ure v primerjavi z jemanjem na tešče.

V kliničnih preskušanjih so lesinurad uporabljali s hrano, ker je bilo znižanje sečne kisline v serumu na poln želodec boljše (glejte poglavje 4.2).

Lesinurad se uporablja kot mešanica atropizomerov lesinurada v razmerju 50:50. Razmerje AUC(0-24) atropizomera 1 in atropizomera 2 je bilo 44:56, ker je atropizomer 1 podvržen izdatnejši presnovi kot atropizomer 2, zato je izpostavljenost atropizomeru 1 v plazmi manjša kot izpostavljenost atropizomeru 2.

#### *Alopurinol*

Alopurinol se hitro absorbira iz prebavil in ima razpolovni čas v plazmi približno 1 uro.

Jemanje zdravila Duzallo s hrano z visoko vsebnostjo maščob in kalorij ni vplivalo na AUC alopurinola, medtem ko se je njegov  $C_{max}$  zmanjšal za 18% in njegov  $T_{max}$  povečal z 1,25 na 3 ure v primerjavi z jemanjem na tešče. Hrana ne vpliva na AUC in  $C_{max}$  oksipurinola.

### Porazdelitev

#### *Lesinurad*

Lesinurad se v veliki meri veže na beljakovine v plazmi (več kot 98%), predvsem na albumin. Vežava na beljakovine v plazmi pri bolnikih z okvaro ledvic ali jeter ni pomembno spremenjena. Povprečni volumen porazdelitve lesinurada v stanju dinamičnega ravnovesja je bil po intravenski uporabi približno 20 litrov. Povprečno razmerje AUC in  $C_{max}$  lesinurada v plazmi in krvi je bilo približno 1,8; to kaže, da ni v veliki meri prodiral ali se porazdelil v eritrocite.

#### *Alopurinol*

Alopurinol se na plazemske proteine veže v zanemarljivih količinah, zato ni pričakovati, da bi lahko spremembe v vezavi proteinov pomembno vplivale na očistek. Volumen porazdelitve alopurinola je približno 1,6 l/kg, kar kaže na relativno obsežen privzem v tkiva. Podatkov o koncentraciji alopurinola v tkivih pri ljudeh ni na voljo, vendar je pričakovati, da se alopurinol in oksipurinol v najvišjih koncentracijah nahajata v jetrih in sluznici prebavil, kjer je visoka aktivnost ksantin-oksidadze.



## Biotransformacija

### *Lesinurad*

Lesinurad se presnovi z oksidativno presnovo, predvsem s citokromom P450 (CYP) 2C9, v vmesni presnovek M3c (*in vivo* ga niso odkrili). Nato se z mikrosomalno epoksid hidrolazo (mEH) presnovi v presnovek M4. Prispevek CYP1A1, CYP2C19 in CYP3A v presnovi lesinurada je minimalen.

Atropizomer 1 se izdatno presnavlja s CYP2C9, atropizomer 2 pa se le minimalno presnavlja tako s CYP2C9 kot s CYP3A4. Ni znano, da bi presnovki pripomogli k delovanju lesinurada na znižanje sečne kisline.

### *Alopurinol*

Glavni presnovek alopurinola je oksipurinol. Med druge presnovke alopurinola spadata tudi alopurinol-ribozid in oksipurinol-7-ribozid.

## Izločanje

### *Lesinurad*

Ledvični očistek je 25,6 ml/min (koeficient variacije KV = 56%). Lesinurad je močno vezan na beljakovine in ledvični očistek je velik (v primerjavi z značilno hitrostjo glomerularne filtracije pri človeku); to kaže, da ima pri ledvičnem izločanju lesinurada pomembno vlogo aktivna sekrecija. V 7 dneh po enkratnem odmerku radioaktivno označenega lesinurada se je 63% uporabljenega radioaktivnega odmerka pojavilo v urinu, 32% pa v blatu. Večina radioaktivnosti v urinu (> 60% odmerka) se je pojavila v prvih 24 urah. Nespremenjeni lesinurad v urinu je predstavljal približno 30% odmerka. Razpolovni čas izločanja ( $t_{1/2}$ ) lesinurada po enkratnem odmerku je bil približno 5 ur. Lesinurad se po večkratnih odmerkih ne kopiči.

### *Alopurinol*

Približno 20% zaužitega alopurinola se izloči z blatom. Večina alopurinola se izloči s presnovno pretvorbo s ksantin-oksidozo in aldehid-oksidozo v oksipurinol, le manj kot 10% nespremenjene učinkovine se izloči z urinom. Razpolovni čas alopurinola je približno 0,5 do 2 uri.

Oksipurinol je šibkejši zaviralec ksantin-oksidoze kot alopurinol, vendar je razpolovni čas oksipurinola v plazmi mnogo daljši. Pri ljudeh ga ocenjujejo na 13 do 30 ur. Učinkovito zaviranje ksantin-oksidoze po enem dnevnem odmerku alopurinola je zato ohranjeno preko 24-urnega obdobja. Pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic se oksipurinol postopoma kopiči, dokler ni doseženo dinamično ravnovesje oksipurinola v plazmi. Pri takih bolnikih, ki prejemajo 300 mg alopurinola na dan, je običajna plazemska koncentracija oksipurinola 5–10 mg/l.

Oksipurinol se v seču izloča nespremenjen, vendar ima zaradi tubularne reabsorpcije daljši razpolovni čas izločanja. Razpolovni čas izločanja znaša od 13,6 do 29 ur. Velike razlike v vrednostih so lahko posledica razlik v načrtovanju študij in/ali kreatininskem očistku bolnikov.

## Linearnost/nelinearnost

Po večkratnem odmerjanju lesinurada enkrat na dan ni prišlo do od časa odvisnih sprememb farmakokinetičnih lastnosti in sorazmernost odmerka se je ohranila.

## Ocena medsebojnih delovanj *in vitro*

Lesinurad se v glavnem presnovi s CYP2C9 in mEH in v manjši meri s CYP1A1, CYP2C19 in CYP3A. *In vitro* lesinurad zavira CYP2C8, ne pa CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 in mEH. Poleg tega lesinurad *in vitro* inducira CYP2B6 in CYP3A preko konstitutivnega androstanskega receptorja (CAR-constitutive androstane receptor)/pregnanskega ksenobiotičnega receptorja (PXR-pregnane X receptor). *In vivo* lesinurad ni ne zaviralec ne induktor CYP2C9 in 2C8, je pa blag do zmeren induktor CYP3A. CYP2B6 ni bil raziskan *in vivo*.

Lesinurad je substrat OATP1B1, OAT1, OAT3 in OCT1. *In vitro* lesinurad zavira OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 in OCT1 v plazemskih koncentracijah, ki so klinično pomembne. Toda *in vivo* lesinurad

ni vplival na aktivnost OATP1B1, OAT1, OAT3 in OCT1. Lesinurad *in vitro* ne zavira P-glikoproteina, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K in BSEP.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Okvara ledvic*

##### Lesinurad

Z analizo populacijske farmakokinetike kliničnih podatkov bolnikov s protinom, zdravljenih do 12 mesecev, je bilo ocenjeno, da je v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic, povečanje izpostavljenosti lesinuradu pri bolnikih z blago okvaro ledvic približno 12%, z zmerno okvaro približno 31% in s hudo okvaro približno 65%.

Po uporabi enkratnega odmerka lesinurada pri bolnikih z okvaro ledvic sta bili  $C_{max}$  oziroma AUC lesinurada v primerjavi s tistima pri normalnem delovanju ledvic: 36% oziroma 30% večja (200 mg) pri bolnikih z blago okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina eCrCL od 60 do 89 ml/min) 20% oziroma 73% večja (200 mg) in 3% oziroma 50% večja (400 mg) pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina eCrCL od 30 do 59 ml/min) ter 13% oziroma 113% večja (400 mg) pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (ocenjeni očistek kreatinina eCrCL < 30 ml/min).

##### Alopurinol

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic sta očistka alopurinola in oksipurinola močno zmanjšana, kar ob dolgotrajnem zdravljenju povzroči višje plazemske koncentracije. Pri bolnikih z okvaro ledvic s kreatininskim očistkom med 10 in 20 ml/min je bila pri dolgotrajnem jemanju alopurinola v odmerku 300 mg na dan plazemska koncentracija oksipurinola približno 30 mg/l. Ta vrednost približno ustreza koncentraciji, ki bi bila dosežena pri odmerku 600 mg na dan pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic je zato potrebno zmanjšanje odmerka alopurinola (glejte poglavje 4.2).

#### *Okvara jeter*

Po uporabi enkratnega odmerka 400 mg lesinurada je bila  $C_{max}$  pri bolnikih z blago (Child-Pugh razred A) oziroma zmerno (Child-Pugh razred B) okvaro jeter primerljiva, AUC pa 7% oziroma 33% večja kot pri osebah z normalnim delovanjem jeter. Kliničnih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razred C) ni.

#### *Slabi presnavljalci s CYP2C9*

Približno polovica peroralnega odmerka lesinurada se odstrani s presnovo s CYP2C9. Vpliv genotipa CYP2C9 na farmakokinetiko lesinurada so raziskali pri 8 zdravih osebah in 59 bolnikih s protinom po vsakodnevnem jemanju lesinurada v odmerkih od 200 do 600 mg v prisotnosti in odsotnosti zaviralca ksantin-oksidadze. Pri odmerku 400 mg, v primerjavi z izrazitimi presnavljalci s CYP2C9 (CYP2C9 \*1/\*1 [N= 41]) so opazili večjo izpostavljenost lesinuradu pri srednjih presnavljalcih s CYP2C9 (CYP2C9 \*1/\*3 [N= 4] približno 22% povečanje AUC) in pri slabih presnavljalcih s CYP2C9 (CYP2C9 \*3/\*3 [N= 1] približno 111% povečanje AUC); to je spremljalo večje izločanje lesinurada skozi ledvice. Toda individualne vrednosti so bile v okviru razpona, ugotovljenega pri izrazitih presnavljalcih.

Zdravilo Duzallo je treba previdno uporabljati pri bolnikih, za katere je na podlagi anamneze ali izkušenj z drugimi substrati CYP2C9 znano ali obstaja sum, da so slabi presnavljalci s CYP2C9 (glejte poglavje 4.4).

#### *Druge posebne skupine bolnikov*

Na podlagi populacijske farmakokinetične analize starost, spol, rasa in etnična pripadnost nimajo klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko lesinurada. Na podlagi farmakokinetičnih modelskih simulacij se predvideva, da se pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic in zmanjšano aktivnostjo CYP2C9 (zaradi sočasne uporabe zaviralca CYP2C9, ali ker so slabi presnavljalci s CYP2C9) AUC poveča za približno 200% v primerjavi z normalnim delovanjem ledvic in neprizadeto aktivnostjo CYP2C9.

### *Farmakokinetika pri starejših bolnikih*

Ni verjetno, da bi bila kinetika alopurinola spremenjena, razen zaradi zmanjšane delovanja ledvic (glejte poglavje 5.2 Okvara ledvic).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

### Lesinurad

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

### Alopurinol

V študijah na živalih je dolgotrajna uporaba visokih odmerkov alopurinola povzročila nastanek oborin ksantina, kar je vodilo k spremembam na sečilih.

Dosedanje *in vitro* in *in vivo* študije niso dokazale mutagenosti ali karcinogenosti.

V študiji na miših, ki so prejemale alopurinol intraperitonealno v odmerkih 100 mg/kg na 10. ali 13. dan brejosti, je prišlo do pojava fetalnih nenormalnosti, vendar v podobni študiji na podganah pri odmerku 120 mg/kg na 12. dan brejosti niso opazili nenormalnosti. Obsežne študije visokih peroralnih odmerkov alopurinola pri miših do 100 mg/kg na dan, pri podganah do 200 mg/kg na dan in kuncih do 150 mg/kg na dan od 16. dne brejosti niso pokazale teratogenih učinkov.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro tablete

hidroksipropilceluloza  
mikrokristalna celuloza  
laktoza monohidrat  
krospovidon  
magnezijev stearat

#### Obloga tablete

hipromeloza  
titanov dioksid (E171)  
triacetin  
rdeči železov oksid (E172)  
rdeli železov oksid (E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Neprozorni (PVC/PVdC/aluminij) pretisni omot.  
Pakiranja s 10, 30 ali 100 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJA) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve:

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE SLEDNE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Nemčija

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILNOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v surskem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsaki spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

**Zdravilo nima več dovoljenja za promet**

**PRILOGA III  
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

A. OZNAČEVANJE



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA za 10, 30 in 100 filmsko obloženih tablet**

**1. IME ZDRAVILA**

Duzallo 200 mg/200 mg filmsko obložene tablete  
alopurinol/lesinurad

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg alopurinola in 200 mg lesinurada

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
100 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABI ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranite nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/18/1300/001 30 filmsko obloženih tablet  
EU/1/18/1300/002 100 filmsko obloženih tablet  
EU/1/18/1300/005 10 filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

duzallo 200 mg/200 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Duzallo 200 mg/200 mg filmsko obložene tablete  
alopurinol/lesinurad

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Grünenthal GmbH

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**

**ŠKATLA za 30 in 100 filmsko obloženih tablet**

**1. IME ZDRAVILA**

Duzallo 300 mg/200 mg filmsko obložene tablete  
alopurinol/lesinurad

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 300 mg alopurinola in 200 mg lesinurada

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo. Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet  
30 filmsko obloženih tablet  
100 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.  
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILNO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Nemčija

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/18/1300/003 30 filmsko obloženih tablet  
EU/1/18/1300/004 100 filmsko obloženih tablet  
EU/1/18/1300/006 10 filmsko obloženih tablet

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

duzallo 300 mg/200 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOT**

**1. IME ZDRAVILA**

Duzallo 300 mg/200 mg filmsko obložene tablete  
alopurinol/lesinurad

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Grünenthal GmbH

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**Zdravilo nima več dovoljenja za promet**

**B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Duzallo 200 mg/200 mg filmsko obložene tablete alopurinol/lesinurad

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Duzallo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Duzallo
3. Kako jemati zdravilo Duzallo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Duzallo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Duzallo in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Duzallo vsebuje učinkovini alopurinol in lesinurad. Uporablja se ga za zdravljenje protina pri odraslih bolnikih, če z alopurinolom samim ne nadzorujete protina. Protin je vrsta artritisa, ki ga povzroča kopičenje kristalov sečne kisline okrog sklepov. Z znižanjem količine sečne kisline v krvi zdravilo Duzallo ustavi to kopičenje in lahko prepreči nadaljnjo okvaro sklepov.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Duzallo**

##### **Ne jemljite zdravila Duzallo:**

- če ste alergični na alopurinol, lesinurad ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate sindrom lize tumorja – hitro razgradnjo rakavih celic, ki lahko povzroči visoko koncentracijo sečne kisline;
- če imate Lesch-Nyhanov sindrom – redko podedovano bolezen, ki se začne v otroštvu in jo spremlja zvišana koncentracija sečne kisline v krvi;
- če vam ledvice delujejo zelo slabo ali imate končno odpoved ledvic (kadar ledvice več ne delujejo dovolj dobro za potrebe telesa);
- če imate presajeno ledvico;
- če se zdravite z dializo.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Duzallo se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate ali ste kdaj imeli srčno popuščanje ali druge težave s srcem
- če se vam protin poslabša



Nekateri bolniki imajo lahko po začetku uporabe zdravila Duzallo in v prvih tednih ali mesecih zdravljenja več napadov protina (nenadna ali huda bolečina ali otekanje sklepov, kar tudi imenujemo ponovni zagon protina). Če se to zgodi, še naprej jemljite zdravilo Duzallo in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravilo še vedno deluje in znižuje sečno kislino. Če boste zdravilo Duzallo še naprej jemali, kot vam je svetoval zdravnik, bodo napadi protina sčasoma postali manj pogosti. Zdravnik vam bo morda predpisal dodatna zdravila, ki pomagajo preprečevati ali lajšati simptome napadov protina in vam bo tudi povedal, koliko časa morate jemati ta druga zdravila.

- če imate bolezni ščitnice

#### Izpuščaji in spremembe na koži

Resni kožni izpuščaji (sindrom preobčutljivosti, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) so se pojavili pri bolnikih, ki so se zdravili z alopurinolom. Izpuščaji lahko vključujejo razjede v ustih, grlu, nosu, spolovilih in konjunktivitis (rdeče in otekle oči). Pogosto se ti resni kožni izpuščaji pojavijo po znakih, ki so podobni simptomom gripe, kot so zvišana telesna temperatura, glavobol in bolečine v telesu. Kožni izpuščaji lahko prekrivajo obširnejša območja telesa, kar pride do pojavljanja mehurjev in luščenja kože. Te resne kožne reakcije so lahko pogostejše pri:

- ljudeh kitajskega (Hani), tajskega in korejskega porekla;
- ljudeh, ki imajo težave z ledvicami in jemljejo to zdravilo skupaj z diuretiki (zdravilo, ki povečuje količino seča).

Če pri vas pride do pojava izpuščajev ali teh kožnih simptomov, **nemudoma prenehajte z jemanjem tega zdravila in se takoj posvetujte z zdravnikom.**

#### Težave z ledvicami

Zdravilo Duzallo lahko povzroči resne težave z ledvicami (glejte poglavje 4). Zdravnik vam bo pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom Duzallo preverjal delovanje ledvic. Zdravnik bo morda ukinitel zdravljenja z zdravilom Duzallo, če bodo preiskave krvi pokazale spremenjeno delovanje ledvic ali če se pri vas pojavijo simptomi težav z ledvicami. Zdravnik vam lahko naroči, da ponovno pričnete jemati zdravilo Duzallo, ko se vaše delovanje ledvic izboljša.

#### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Duzallo ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

#### **Druga zdravila in zdravilo Duzallo**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Duzallo namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Duzallo.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- acetilsalicilno kislino – za nižanje vročine in lajšanje bolečin, kadar so odmerki višji od 325 mg na dan;
- zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka, kot so zaviralci ACE, tablete za odvajanje vode ali diuretiki – povečujejo količino izločanja seča) in zaviralci kalcijevih kanalčkov, npr. amlodipin;
- zdravila za zdravljenje zvišanih vrednosti holesterola, npr. simvastatin
- flukonazol – za zdravljenje glivičnih okužb
- amiodaron – za zdravljenje motenj srčnega ritma
- valprojska kislina, valpromid, fenitoin ali karbamazepin – za zdravljenje napadov krčev (konvulzij), motenj razpoloženja in preprečevanje migrene;
- bupropion – za zdravljenje depresije ali pomoč pri prenehanju kajenja;
- sildenafil – za zdravljenje motenj erekcije;
- kontraceptivi – uporabljajo se za preprečevanje nosečnosti in vključujejo peroralne kontraceptive (kontracepcijske tabletko), kontracepcijske injekcije, obliže in vsadke
- kumarinski antikoagulanti – za preprečevanje nastanka krvnih strdkov in njihovega zdravljenja;
- antibiotiki, kot sta ampicilin in amoksicilin;
- zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (AIDS), npr. didanozin, efavirenz;

- klorpropamid, ki se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni;
- teofilin, ki se uporablja za težave z dihanjem;
- zdravila, s katerimi zmanjšujemo imunski odziv telesa (imunosupresijska zdravila), npr. ciklosporin, azatioprin;
- vidarabin, ki ga uporabljamo za zdravljenje herpesa in noric;
- citostatiki (npr. ciklofosfamid, doksorubicin, bleomicin, prokarbazin, alkilirajoče učinkovine, merkaptopurin), ki se uporabljajo za zdravljenje raka in revmatskih obolenj;
- aluminijev hidroksid, ki ga uporabljamo pri zgagi in refluksu (med jemanjem enega in drugega zdravila morajo preteči vsaj 3 ure)

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se pred jemanjem zdravila Duzallo posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Bolje se je uporabi zdravila Duzallo med nosečnostjo izogniti. Posvetujte se z zdravnikom.

Zdravilu Duzallo se je med dojenjem bolje izogibati, ker se alopurinol izloča v materino mleko.

Hormonski kontraceptivi (to vključuje peroralne, injekcijske, transdermalne ovčke in vsadke) so med sočasno uporabo z zdravilom Duzallo lahko nezaželjni. Priporočljivo je uporaba alternativnih metod kontracepcije. Posvetujte se z zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Duzallo lahko povzroči, da ste zaspani, omotični ali nestabilni na nogah. Ne vozite in ne upravljajte strojev, če se pri vas pojavijo ti znaki.

### **Zdravilo Duzallo vsebuje laktozo**

Tablete zdravila Duzallo vsebujejo laktozo (vrsta sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

## **3. Kako jemati zdravilo Duzallo**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Izbira jakosti odmerka zdravila Duzallo je odvisna od odmerka alopurinola, ki ga bolnik jemlje kot samostojno tableto, in jo bo določil zdravnik. Zdravnik vam bo povedal, ali morate še vedno jemati dodatne odmerke alopurinola.

Zdravilo Duzallo je tableta, ki jo jemljete peroralno. Priporočeni odmerek je ena tableta enkrat na dan, zjutraj.

Ne vzemite več kot ene (1) tablete zdravila Duzallo na dan.

Tablete pogoltnite cele z vodo, zjutraj po zajtrku. Čez dan pijte veliko vode, da zmanjšate možnost za nastanek ledvičnih kamnov.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Duzallo, kot bi smeli**

Če ste vzeli več zdravila, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Morda se boste slabo počutili, bruhalo, počutili omotično ali imeli drisko.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Duzallo**

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Počakajte in vzemite naslednji odmerek zdravila Duzallo naslednje jutro.

## Če ste prenehali jemati zdravilo Duzallo

Tudi če se počutite bolje, ne prenehajte jemati zdravila Duzallo, če vam tega ne svetuje zdravnik. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### Resni neželeni učinki

##### Težave z ledvicami

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, **nehajte jemati zdravilo Duzallo in takoj obiščite zdravnika**, kajti to so lahko znaki težav z ledvicami – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč.

Znaki lahko vključujejo:

*Občasni – pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov*

- bolečine v ledvenem predelu (pod rebri in nad kolčnico),
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje),
- bruhanje,
- spremembe pri odvajanju vode ali težave z odvajanjem vode,
- utrujenost, slabo počutje ali izgubo apetita.

##### Preobčutljivost

**Nehajte jemati zdravilo Duzallo in takoj obiščite zdravnika**, če imate preobčutljivostno (alergijsko) reakcijo.

Znaki lahko vključujejo:

*Občasni – pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov*

- luščenje kože, mehurji ali boleče ustnice in usta
- znaki zelo redko vključujejo sopenje, plapolanje ali tiščanje v prsih in kolaps.
- zvišana telesna temperatura, kožni izpuščaji, bolečine v sklepih in nenormalni rezultati krvnih preiskav in delovanja jeter (to so lahko znaki občutljivosti, pri kateri je vpletenih več organov)

*Redki – pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov*

- potencialno življenje ogrožajoči kožni izpuščaji (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza), pri katerih se na trupu sprva pojavijo rdečkaste krožne spremembe, pogosto z mehurčkom v centru. Dodatni vidni znaki vključujejo:
  - o razjede v ustih, grlu, nosu, spolovilih in konjunktivitis (rdeče in otekle oči)
  - o široko razširjeni mehurji ali luščenje kože
  - o gripi podobni simptomi

*Zelo redki – pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov*

- otekanje ustnic, jezika, obraza, grla, oteženo požiranje ali dihanje ali privzdignjena, rdeča, srbeča koža/koprivnica (angioedem)
- Zdravilo Duzallo ima lahko vpliv na kri, kar lahko privede do lažjega nastajanja modric kot običajno ali vnetja žrela ali drugih znakov okužbe. Taki učinki se običajno pojavijo pri ljudeh, ki imajo težave z jetri ali ledvicami (agranulocitoza).

#### Drugi neželeni učinki

*Pogosti – pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov*

- zvišanje ravnih ščitnico stimulirajočega hormona (TSH) v krvi,
- gripa,
- glavobol,
- krvni testi, ki kažejo na zvišanje kreatinina (kar je lahko znak težav z ledvicami),
- zgaga (refluks kisline),
- kožni izpuščaji.

*Občasni – pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov*

- ledvični kamni,
- slabše delovanje ledvic,
- kožne reakcije, vključno s pordelostjo, srbenjem, dvignjenim izpuščajem (koprivnico) in izpuščajem na koži po izpostavljenosti soncu,
- dehidracija (prekomerna izguba tekočine iz telesa),
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje,
- driska,
- nenormalni jetrni testi,

*Redki – pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov*

- obolenje jeter (hepatitis).

*Zelo redki – pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov*

- bolečina v prsih, upočasnen srčni utrip, visok krvni tlak in upočasnen pulz,
- bruhanje krvi (ponavljajoča se hematemeza), prisotnost čezmerne maščobe v blatu (steatorreja),
- vnetje ustne sluznice (stomatitis), spremenjena pogostnost odvajanja blata,
- plešavost in obarvanje las,
- nenormalna presnova glukoze (sladkorna bolezen; zdravnik vam bo morda izmeril raven sladkorja v krvi, da bo preveril, če se to dogaja pri vas),
- visoka raven holesterola v krvi (hiperlipidemija),
- depresija,
- koma,
- šibkost, odrevenelost, nestabilnost na nogah, občutek nezmožnosti premikanja mišic (paraliza) ali izguba zavesti,
- nezmožnost obvladovanja premikov mišic (ataksija),
- občutek gomazenja, srbenja, zbadanja in pekočega občutka na koži (parestezija),
- glavobol, omotica, zaspanost ali motnje vida,
- zamegljenost očesa (siva mrena, katarakta),
- motnje sposobnosti okušanja,
- kri v seču (hematurija),
- neplodnost pri moških in erektilna disfunkcija,
- povečanje prsi pri moških in tudi pri ženskah,
- kopičenje tekočine, ki vodi v otekanje (edem), predvsem na predelu gležnjev,
- bolečine v mišicah,
- boleči kožni turi,
- poškodba živcev, kar lahko povzroči odrevenelost, bolečino in šibkost.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### **5 Shranjevanje zdravila Duzallo**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Duzallo

Učinkovini sta alopurinol in lesinurad.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Duzallo 200 mg/200 mg vsebuje 200 mg alopurinola in 200 mg lesinurada.

Druge sestavine so:

- Jedro tablete: hidroksipropilceluloza, mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, krospovidon, magnezijev stearat
- Filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E171), triacetin, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172)

### Izgled zdravila Duzallo in vsebina pakiranja

Duzallo 200 mg/200 mg filmsko obložene tablete so blede rožnate, podolgovate tablete in imajo na eni strani vgravirana napisa »LES200« in »ALO200«.

Duzallo 200 mg/200 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotilih po 10, 30 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Nemčija

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

Navodilo je bilo nazadnjerevidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za uporabo

### Duzallo 300 mg/200 mg filmsko obložene tablete alopurinol/lesinurad

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Duzallo in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Duzallo
3. Kako jemati zdravilo Duzallo
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Duzallo
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Duzallo in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Duzallo vsebuje učinkovini alopurinol in lesinurad. Uporablja se ga za zdravljenje protina pri odraslih bolnikih, če z alopurinolom samim ne nadzorujete protina. Protin je vrsta artritisa, ki ga povzroča kopičenje kristalov sečne kisline okrog sklepov. Z znižanjem količine sečne kisline v krvi zdravilo Duzallo ustavi to kopičenje in lahko prepreči nadaljnjo okvaro sklepov.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Duzallo**

##### **Ne jemljite zdravila Duzallo:**

- če ste alergični na alopurinol, lesinurad ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate sindrom lize tumorja – hitro razgradnjo rakavih celic, ki lahko povzroči visoko koncentracijo sečne kisline;
- če imate Lesch-Nyhanov sindrom – redko podedovano bolezen, ki se začne v otroštvu in jo spremlja zvišana koncentracija sečne kisline v krvi;
- če vam ledvice delujejo zelo slabo ali imate končno odpoved ledvic (kadar ledvice več ne delujejo dovolj dobro za potrebe telesa);
- če imate presajeno ledvico;
- če se zdravite z dializo.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Duzallo se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate ali ste kdaj imeli srčno popuščanje ali druge težave s srcem
- če se vam protin poslabša



Nekateri bolniki imajo lahko po začetku uporabe zdravila Duzallo in v prvih tednih ali mesecih zdravljenja več napadov protina (nenadna ali huda bolečina ali otekanje sklepov, kar tudi imenujemo ponovni zagon protina). Če se to zgodi, še naprej jemljite zdravilo Duzallo in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravilo še vedno deluje in znižuje sečno kislino. Če boste zdravilo Duzallo še naprej jemali, kot vam je svetoval zdravnik, bodo napadi protina sčasoma postali manj pogosti. Zdravnik vam bo morda predpisal dodatna zdravila, ki pomagajo preprečevati ali lajšati simptome napadov protina in vam bo tudi povedal, koliko časa morate jemati ta druga zdravila.

- če imate bolezni ščitnice

#### Izpuščaji in spremembe na koži

Resni kožni izpuščaji (sindrom preobčutljivosti, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza) so se pojavili pri bolnikih, ki so se zdravili z alopurinolom. Izpuščaji lahko vključujejo razjede v ustih, grlu, nosu, spolovilih in konjunktivitis (rdeče in otekle oči). Pogosto se ti resni kožni izpuščaji pojavijo po znakih, ki so podobni simptomom gripe, kot so zvišana telesna temperatura, glavobol in bolečine v telesu. Kožni izpuščaji lahko prekrivajo obširnejša območja telesa, kar pride do pojavljanja mehurjev in luščenja kože. Te resne kožne reakcije so lahko pogostejše pri:

- ljudeh kitajskega (Hani), tajskega in korejskega porekla;
- ljudeh, ki imajo težave z ledvicami in jemljejo to zdravilo skupaj z diuretiki (zdravilo, ki povečuje količino seča).

Če pri vas pride do pojava izpuščajev ali teh kožnih simptomov, **nemudoma prenehajte z jemanjem tega zdravila in se takoj posvetujte z zdravnikom.**

#### Težave z ledvicami

Zdravilo Duzallo lahko povzroči resne težave z ledvicami (glejte poglavje 4). Zdravnik vam bo pred začetkom zdravljenja in med zdravljenjem z zdravilom Duzallo preverjal delovanje ledvic. Zdravnik bo morda ukinitel zdravljenja z zdravilom Duzallo, če bodo preiskave krvi pokazale spremenjeno delovanje ledvic ali če se pri vas pojavijo simptomi težav z ledvicami. Zdravnik vam lahko naroči, da ponovno pričnete jemati zdravilo Duzallo, ko se vaše delovanje ledvic izboljša.

#### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Duzallo ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let.

#### **Druga zdravila in zdravilo Duzallo**

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Duzallo namreč lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil. Tudi nekatera druga zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Duzallo.

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete katero od naslednjih zdravil:

- acetilsalicilno kislino – za nižanje vročine in lajšanje bolečin, kadar so odmerki višji od 325 mg na dan;
- zdravila za zdravljenje visokega krvnega tlaka, kot so zaviralci ACE, tablete za odvajanje vode ali diuretiki – povečujejo količino izločanja seča) in zaviralci kalcijevih kanalčkov, npr. amlodipin;
- zdravila za zdravljenje zvišanih vrednosti holesterola, npr. simvastatin
- flukonazol – za zdravljenje glivičnih okužb
- amiodaron – za zdravljenje motenj srčnega ritma
- valprojska kislina, valpromid, fenitoin ali karbamazepin – za zdravljenje napadov krčev (konvulzij), motenj razpoloženja in preprečevanje migrene;
- bupropion – za zdravljenje depresije ali pomoč pri prenehanju kajenja;
- sildenafil – za zdravljenje motenj erekcije;
- kontraceptivi – uporabljajo se za preprečevanje nosečnosti in vključujejo peroralne kontraceptive (kontracepcijske tabletko), kontracepcijske injekcije, obliže in vsadke
- kumarinski antikoagulanti – za preprečevanje nastanka krvnih strdkov in njihovega zdravljenja;
- antibiotiki, kot sta ampicilin in amoksicilin;
- zdravila za zdravljenje okužbe z virusom HIV (AIDS), npr. didanozin, efavirenz;

- klorpropamid, ki se uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni;
- teofilin, ki se uporablja za težave z dihanjem;
- zdravila, s katerimi zmanjšujemo imunski odziv telesa (imunosupresijska zdravila), npr. ciklosporin, azatioprin;
- vidarabin, ki ga uporabljamo za zdravljenje herpesa in noric;
- citostatiki (npr. ciklofosfamid, doksorubicin, bleomicin, prokarbazin, alkilirajoče učinkovine, merkaptopurin), ki se uporabljajo za zdravljenje raka in revmatskih obolenj;
- aluminijev hidroksid, ki ga uporabljamo pri zgagi in refluksu (med jemanjem enega in drugega zdravila morajo preteči vsaj 3 ure)

Če kaj od naštetega velja za vas (ali če niste prepričani), se pred jemanjem zdravila Duzallo posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Nosečnost in dojenje**

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Bolje se je uporabi zdravila Duzallo med nosečnostjo izogniti. Posvetujte se z zdravnikom.

Zdravilu Duzallo se je med dojenjem bolje izogibati, ker se alopurinol izloča v materino mleko.

Hormonski kontraceptivi (to vključuje peroralne, injekcijske, transdermalne ovčke in vsadke) so med sočasno uporabo z zdravilom Duzallo lahko nezanesljivi. Priporočljivo je uporaba alternativnih metod kontracepcije. Posvetujte se z zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Duzallo lahko povzroči, da ste zaspani, omotični ali nestabilni na nogah. Ne vozite in ne upravljajte strojev, če se pri vas pojavijo ti znaki.

### **Zdravilo Duzallo vsebuje laktozo**

Tablete zdravila Duzallo vsebujejo laktozo (vrsta sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se z njim posvetujte, preden vzamete to zdravilo.

## **3. Kako jemati zdravilo Duzallo**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Izbira jakosti odmerka zdravila Duzallo je odvisna od odmerka alopurinola, ki ga bolnik jemlje kot samostojno tableto, in jo bo določil zdravnik. Zdravnik vam bo povedal, ali morate še vedno jemati dodatne odmerke alopurinola.

Zdravilo Duzallo je tableta, ki jo jemljete peroralno. Priporočeni odmerek je ena tableta enkrat na dan, zjutraj.

Ne vzemite več kot ene (1) tablete zdravila Duzallo na dan.

Tablete pogoltnite cele z vodo, zjutraj po zajtrku. Čez dan pijte veliko vode, da zmanjšate možnost za nastanek ledvičnih kamnov.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Duzallo, kot bi smeli**

Če ste vzeli več zdravila, kot bi smeli, se posvetujte z zdravnikom ali pojdite v najbližjo bolnišnico. Morda se boste slabo počutili, bruhal, počutili omotično ali imeli drisko.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Duzallo**

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Počakajte in vzemite naslednji odmerek zdravila Duzallo naslednje jutro.

## Če ste prenehali jemati zdravilo Duzallo

Tudi če se počutite bolje, ne prenehajte jemati zdravila Duzallo, če vam tega ne svetuje zdravnik. Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### Resni neželeni učinki

##### Težave z ledvicami

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, **nehajte jemati zdravilo Duzallo in takoj obiščite zdravnika**, kajti to so lahko znaki težav z ledvicami – morda boste potrebovali nujno medicinsko pomoč.

Znaki lahko vključujejo:

*Občasni – pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov*

- bolečine v ledvenem predelu (pod rebri in nad kolčnico),
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje),
- bruhanje,
- spremembe pri odvajanju vode ali težave z odvajanjem vode,
- utrujenost, slabo počutje ali izgubo apetita.

##### Preobčutljivost

**Nehajte jemati zdravilo Duzallo in takoj obiščite zdravnika**, če imate preobčutljivostno (alergijsko) reakcijo.

Znaki lahko vključujejo:

*Občasni – pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov*

- luščenje kože, mehurji ali boleče ustnice in usta
- znaki zelo redko vključujejo sopenje, plapolanje ali tiščanje v prsih in kolaps.
- zvišana telesna temperatura, kožni izpuščaji, bolečine v sklepih in nenormalni rezultati krvnih preiskav in delovanja jeter (to so lahko znaki občutljivosti, pri kateri je vpletenih več organov)

*Redki – pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov*

- potencialno življenje ogrožajoči kožni izpuščaji (Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza), pri katerih se na trupu sprva pojavijo rdečkaste krožne spremembe, pogosto z mehurčkom v centru. Dodatni vidni znaki vključujejo:
  - o razjede v ustih, grlu, nosu, spolovilih in konjunktivitis (rdeče in otekle oči)
  - o široko razširjeni mehurji ali luščenje kože
  - o gripi podobni simptomi

*Zelo redki – pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov*

- otekanje ustnic, jezika, obraza, grla, oteženo požiranje ali dihanje ali privzdignjena, rdeča, srbeča koža/koprivnica (angioedem)
- Zdravilo Duzallo ima lahko vpliv na kri, kar lahko privede do lažjega nastajanja modric kot običajno ali vnetja žrela ali drugih znakov okužbe. Taki učinki se običajno pojavijo pri ljudeh, ki imajo težave z jetri ali ledvicami (agranulocitoza).

#### Drugi neželeni učinki

*Pogosti – pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov*

- zvišanje ravnih ščitnico stimulirajočega hormona (TSH) v krvi,
- gripa,
- glavobol,
- krvni testi, ki kažejo na zvišanje kreatinina (kar je lahko znak težav z ledvicami),
- zgaga (refluks kisline),
- kožni izpuščaji.

*Občasni – pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov*

- ledvični kamni,
- slabše delovanje ledvic,
- kožne reakcije, vključno s pordelostjo, srbenjem, dvignjenim izpuščajem (koprivnico) in izpuščajem na koži po izpostavljenosti soncu,
- dehidracija (prekomerna izguba tekočine iz telesa),
- slabost v želodcu (siljenje na bruhanje) ali bruhanje,
- driska,
- nenormalni jetrni testi,

*Redki – pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov*

- obolenje jeter (hepatitis).

*Zelo redki – pojavijo se lahko pri največ 1 od 10.000 bolnikov*

- bolečina v prsih, upočasnen srčni utrip, visok krvni tlak in upočasnen pulz,
- bruhanje krvi (ponavljajoča se hematemeza), prisotnost čezmerne maščobe v blatu (steatorreja),
- vnetje ustne sluznice (stomatitis), spremenjena pogostnost odvajanja blata,
- plešavost in obarvanje las,
- nenormalna presnova glukoze (sladkorna bolezen; zdravnik vam bo morda izmeril raven sladkorja v krvi, da bo preveril, če se to dogaja pri vas),
- visoka raven holesterola v krvi (hiperlipidemija),
- depresija,
- koma,
- šibkost, odrevenelost, nestabilnost na nogah, občutek nezmožnosti premikanja mišic (paraliza) ali izguba zavesti,
- nezmožnost obvladovanja premikov mišic (ataksija),
- občutek gomazenja, srbenja, zbadanja in pekočega občutka na koži (parestezija),
- glavobol, omotica, zaspanost ali motnje vida,
- zamegljenost očesa (siva mrena, katarakta),
- motnje sposobnosti okušanja,
- kri v seču (hematurija),
- neplodnost pri moških in erektilna disfunkcija,
- povečanje prsi pri moških in tudi pri ženskah,
- kopičenje tekočine, ki vodi v otekanje (edem), predvsem na predelu gležnjev,
- bolečine v mišicah,
- boleči kožni turi,
- poškodba živcev, kar lahko povzroči odrevenelost, bolečino in šibkost.

#### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### **5 Shranjevanje zdravila Duzallo**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli ali pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Duzallo

Učinkovini sta alopurinol in lesinurad.

Ena filmsko obložena tableta zdravila Duzallo 300 mg/200 mg vsebuje 200 mg alopurinola in 200 mg lesinurada.

Druge sestavine so:

- Jedro tablete: hidroksipropilceluloza, mikrokristalna celuloza, laktoza monohidrat, krospovidon, magnezijev stearat
- Filmska obloga: hipromeloza, titanov dioksid (E171), triacetin, rumeni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172)

### Izgled zdravila Duzallo in vsebina pakiranja

Duzallo 300 mg/200 mg filmsko obložene tablete so blede rožnate, podolgovate tablete in imajo na eni strani vgravirana napisa »LES200« in »ALO300«.

Duzallo 300 mg/200 mg filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotilih po 10, 30 in 100 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Nemčija

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

**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

Navodilo je bilo nazadnjerevidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.