

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Duzallo 200 mg/200 mg filmovertukne tabletter

Duzallo 300 mg/200 mg filmovertukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Duzallo 200 mg/200 mg filmovertukne tabletter

En filmovertukket tablet indeholder 200 mg allopurinol og 200 mg lesinurad.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

En filmovertukket tablet indeholder 102,6 mg lactose (som monohydrat).

Duzallo 300 mg/200 mg filmovertukne tabletter

En filmovertukket tablet indeholder 300 mg allopurinol og 200 mg lesinurad.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

En filmovertukket tablet indeholder 128,3 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertukket tablet.

Duzallo 200 mg/200 mg filmovertukne tabletter

Svagt lyserøde, firkantede, filmovertukne tabletter med størrelsen 7 x 17 mm.

De filmovertukne tabletter er mærket med "LES200" og "ALO200" på den ene side.

Duzallo 300 mg/200 mg filmovertukne tabletter

Orange og svagt brunlige, aflange og filmovertukne tabletter med størrelsen 8 x 19 mm.

De filmovertukne tabletter er mærket med "LES200" og "ALO300" på den ene side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Duzallo er indiceret til behandling af hyperurikæmi hos voksne patienter med urinsyregeigt, som ikke har opnået målniveauet for serumurinsyre med en optimal dosis af allopurinol alene.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Der skal foretages dosistitrering af allopurinol til en optimal dosis, inden patienten skifter til Duzallo.

Valget af styrken af Duzallo afhænger af dosis af allopurinol taget som individuel(le) tablet(ter). Den anbefalede dosis er én tablet Duzallo (200 mg/200 mg eller 300 mg/200 mg) én gang dagligt. Dette er også den maksimale, daglige dosis (se pkt. 4.4).

Patienter, der er i behandling med doser af allopurinol højere end 300 mg kan skifte til Duzallo 200 mg/200 mg eller Duzallo 300 mg/200 mg og bør få komplementære doser af allopurinol for at dække den totale dosis af allopurinol, der blev taget, inden skift til Duzallo.

Patienter skal instrueres i at være velhydrerede.

Patienterne skal informeres om, at manglende efterlevelse af disse instruktioner kan øge risikoen for nyrepåvirkninger (se pkt. 4.4).

Det tilstræbte serumurinsyre niveau er under 6 mg/dl (360 mikromol/l). Hos patienter med tofi eller vedvarende symptomer er målet under 5 mg/dl (300 mikromol/l). Test af serumurinsyre niveauet kan udføres efter 4 uger for at vurdere behandlingsjustering til det tilstræbte serumurinsyre niveau. Det er nødvendigt at tage profylakse mod udbrud af urinsyreigt i betragtning (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre (≥ 65 år)

Dosisjustering på grund af alder er ikke nødvendig (se pkt. 5.2), men der er større risiko for, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion (se doseringsanbefalinger for nedsat nyrefunktion). Erfaring med meget ældre patienter (≥ 75 år) er begrænset.

Nedsat nyrefunktion

Duzallo er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$), med nyresygdom i terminalstadiet, hos patienter i dialyse eller hos nyretransplanterede patienter (se pkt. 4.3 og 4.4). Baseret på lesinurads virkningsmekanisme er det ikke nødvendigvis effektivt hos disse patienter (se pkt. 5.1). Duzallo bør anvendes med forsigtighed til patienter med CrCL på 30 til $< 45 \text{ ml/min}$ (erfaring med lesinurad hos patienter med en estimeret CrCL (eCrCL) $< 45 \text{ ml/min}$ er begrænset).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse A og B) (se pkt. 5.2). Duzallo er ikke undersøgt hos patienter med svært nedsat leverfunktion; derfor kan der ikke gives dosisanbefalinger for Duzallo.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af Duzallo hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Oral anvendelse.

Duzallo skal tages om morgenen sammen med mad og vand.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Tumorlysesyndrom eller Lesch-Nyhans syndrom.

Svært nedsat nyrefunktion ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$), nyresygdom i slutstadiet, nyretransplanterede patienter og patienter i dialyse (se pkt. 4.2).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Eksisterende kardiovaskulær sygdom

På grund af utilstrækkelige data med lesinurad anbefales Duzallo ikke til patienter med ustabil angina, New York Heart Association (NYHA) klasse III eller IV hjertesvigt, ukontrolleret hypertension eller med et nyligt tilfælde af myokardieinfarkt, apopleksi eller dyb venetrombose inden for de seneste 12 måneder. Til kardiovaskulære patienter i stabil tilstand skal benefit/risk-forholdet løbende vurderes for hver enkelt patient, idet der tages højde for fordelene ved at sænke uratniveaue i forhold til den potentielt øget kardiell risiko (se pkt. 4.8).

Nyrepåvirkninger

Behandling med lesinurad 200 mg i kombination med allopurinol er associeret med en øget forekomst af forhøjet serumkreatinin, som er forbundet med øget renal udskillelse af urinsyre. Efter start på behandling med Duzallo kan der opstå bivirkninger, som er forbundet med nyrefunktionen (se pkt. 4.8).

Nyrefunktionen skal måles inden start med Duzallo og monitoreres regelmæssigt derefter (f.eks. 4 gange om året), baseret på kliniske overvejelser, såsom basale nyrefunktion, hypovolæmi, samtidig sygdom eller anden samtidig medicin. Patienter, hvis serumkreatinin stiger til mere end 1,5 gange værdien før behandling, bør monitoreres nøje. Behandling med Duzallo skal afbrydes, hvis serumkreatinin stiger til mere end 2 gange værdien før behandling eller i tilfælde af absolut serumkreatininværdi $> 4,0 \text{ mg/dl}$. Behandlingen bør afbrydes hos patienter, som melder om symptomer, der kan tyde på akut urinsyre nefropati, herunder flanksmerter, kvalme eller opkastning, og serumkreatinin skal straks måles. Duzallo må ikke startes igen, medmindre der er en anden forklaring på de abnorme serumkreatininværdier.

CYP2C9-genotype

Patienter, der er konstateret at være langsomme CYP2C9-omsættere, skal behandles med forsigtighed, da den potentielle risiko for nytrelaterede bivirkninger af lesinurad kan være øget (se pkt. 4.8 og 5.2).

Overfølsomhedssyndrom, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)

Overfølsomhedsreaktioner overfor allopurinol kan manifestere sig på mange forskellige måder, herunder malignt papulært exanthem, overfølsomhedssyndrom (også kendt som DRESS) og SJS/TEN. Behandlingen må ikke forsøges igen hos patienter med overfølsomhedssyndrom og SJS/TEN. Kortikosteroider kan være gavnlige til at lindre overfølsomhedsreaktioner i huden.

Ved første tegn på allopurinol-induceret hududslæt eller andre tegn, der kan tyde på en allergisk reaktion, skal Duzallo og alle supplerende doser af allopurinol øjeblikkeligt seponeres og patienten skal have relevant lægebehandling efter behov.

Overfølsomhedsreaktioner over for allopurinol kan øges hos patienter med nedsat nyrefunktion, og som får diuretika (især thiazider) og Duzallo samtidigt (se pkt. 4.5 og 4.8).

HLA-B*5801-allel

HLA-B*5801-allelen har vist sig at være associeret med en risiko for at udvikle allopurinolrelateret overfølsomhedssyndrom og SJS/TEN. Frekvensen af HLA-B*5801-allelen varierer bredt mellem etniske populationer: op til 20 % i den hankinesiske befolkning, 8-15 % i den thailandske befolkning, ca. 12 % i den koreanske befolkning og 1-2 % hos personer af japansk eller europæisk oprindelse. Det bør overvejes at screene for HLA-B*5801 inden behandling med allopurinol startes hos patientundergrupper, hvor prævalensen af denne allel vides at være høj. Kronisk nyresygdom kan øge risikoen yderligere hos disse patienter. I tilfælde, hvor der ikke foreligger nogen HLA-B*5801-genotypebestemmelse hos patienter af hankinesisk, thailandsk eller koreansk oprindelse, bør fordelene ved behandling evalueres nøje og der bør kun iværksættes behandling, hvis de vurderes at opveje de potentielle øgede risici. Brug af genotypebestemmelse er ikke fastlagt i andre patientpopulationer. Hvis patienten vides at være bærer af HLA-B*5801, især hvis han/hun er af hankinesisk, thailandsk eller koreansk oprindelse, bør behandling med allopurinol ikke startes medmindre der ikke er andre passende behandlingsmuligheder, og fordelene forventes at opveje risici. Der skal udvises særlig opmærksomhed for tegn på overfølsomhedssyndrom eller SJS/TEN og patienten bør informeres om, at behandlingen skal stoppes straks i tilfælde af symptomer.

SJS/TEN kan stadig forekomme hos patienter, der er testet negative for HLA-B*5801, uanset deres etniske oprindelse.

Akut anfald af urinsyreigt (udbrud af urinsyreigt)

Der kan forekomme udbrud af urinsyreigt efter behandlingsstart med Duzallo. Dette skyldes det nedsatte serumurinsyreniveau, som medfører mobilisering af urat fra vævsdepoter. Det er nødvendigt at overveje profylakse for urinsyreigtudbrud (se pkt. 4.2). Det er ikke nødvendigt at seponere Duzallo på grund af et udbrud af urinsyreigt. Udbruddet bør håndteres sideløbende på hensigtsmæssig vis for den enkelte patient. Kontinuerlig behandling med Duzallo mindsker hyppigheden af udbrud af urinsyreigt.

Nyresten Passende behandling med allopurinol vil føre til opløsning af store nyresten, med en lille risiko for at de sætter sig fast i ureter.

Thyroideaforstyrrelser

Forhøjede TSH-værdier ($> 5,5$ mIU/ml) er observeret hos patienter i langvarig behandling med allopurinol (5,8 %) i et langtids, ikke-blindet, forlængelsesstudie. Der skal udvises forsigtighed, når allopurinol anvendes hos patienter med forandringer i thyroideafunktionen.

Klinisk relevante interaktioner med andre lægemidler

CYP3A-substrater

Lesinurad er en svag til moderat CYP3A-induktor (se pkt. 4.5). En inducerende effekt af lesinurad må forventes efter 2-3 ugers kontinuerlig samtidig administration af Duzallo. Yderligere monitorering af lipider og blodtryk anbefales hos patienter, som tager lipidsænkende lægemidler, der er sensitive CYP3A-substrater (såsom lovastatin eller simvastatin) eller antihypertensive lægemidler (såsom amlodipin, felodipin eller nisoldipin), da deres effekt kan blive reduceret (se pkt. 4.5).

Hormonale kontraceptiva

Hormonale kontraceptiva, herunder orale, injicerbare, transdermale og implanterbare former, er muligvis ikke pålidelige, når de anvendes sammen med Duzallo. Kvindelige patienter i den fertile alder bør anvende ekstra præventionsmetoder og ikke stole på den hormonale kontraception alene, ved samtidig anvendelse af Duzallo (se pkt. 4.5 og 4.6).

Lactoseintolerans

Duzallo indeholder lactose. Patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Samtidig anvendelse anbefales ikke med:

Salicylater og ikke-selektive, urikosuriske midler, såsom probenecid

Salicylater i doser over 325 mg pr. dag kan reducere lesinurads serumurinsyresænkende aktivitet og bør ikke administreres sammen med Duzallo. Der er ingen restriktioner for salicylatdoser på 325 mg eller derunder pr. dag (dvs. til kardiovaskulær beskyttelse).

Der blev observeret konsistent reduktion af serumurinsyre hos patienter, som fik en lav dosis acetylsalicylsyre i kombination med allopurinol eller febuxostat i de placebokontrollerede kliniske studier.

Oxypurinol, som er hovedmetabolitten af allopurinol, og som selv er terapeutisk aktiv, udskilles af nyrerne på samme måde som urat.

Derfor kan lægemidler med kendt ikke-selektiv urikosurisk aktivitet, f.eks. probenecid, eller høje doser salicylater fremskynde udskillelsen af oxypurinol. Dette kan nedsætte den terapeutiske aktivitet af Duzallo, som indeholder det aktive stof allopurinol, men betydningen skal vurderes i hvert enkelt tilfælde.

Ampicillin/amoxicillin

En øget hyppighed af forekomst af hududslæt er blevet rapporteret hos patienter, der fik ampicillin eller amoxicillin samtidigt med allopurinol, sammenlignet med patienter, der ikke fik begge lægemidler. Årsagen til den indberettede forbindelse er ikke blevet fastlagt. Det anbefales dog, at patienter, der får Duzallo, som indeholder det aktive stof allopurinol, anvender et alternativ til ampicillin eller amoxicillin, hvis det er muligt.

Didanosin

Hos raske frivillige og HIV-patienter, der fik didanosin, var værdierne for didanosins maksimale plasmakonzentration (C_{max}) og arealet under kurven (AUC) ca. fordoblet ved samtidig behandling med allopurinol (300 mg dagligt) uden effekt på den terminale halveringstid. Samtidig administration af disse to aktive stoffer kan generelt ikke anbefales. Hvis samtidig anvendelse ikke kan undgås, kan det være nødvendigt at nedsætte dosis af didanosin, og patienterne skal monitoreres nøje.

Epoxidhydrolasehæmmere (f.eks. valproinsyre, valpromid)

Hæmmere af mikrosomal epoxidhydrolase (mEH) (fx valproinsyre, valpromid) kan interferere med metaboliseringen af lesinurad. Duzallo bør ikke administreres sammen med mEH-hæmmere.

Samtidig anvendelse, der skal tages i betragtning:

Diuretika

En øget risiko for overfølsomhed er blevet rapporteret, når allopurinol gives sammen med diuretika, især thiazider og især ved nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

Hæmmere af angiotensinkonverterende enzym (ACE-hæmmere)

Samtidig anvendelse af allopurinol og ACE-hæmmere kan give øget risiko for overfølsomhed, især hos patienter med nedsat nyrefunktion.

6-mercaptopurin og azathioprin

Serumkoncentrationer af 6-mercaptopurin og azathioprin kan nå toksiske niveauer, medmindre dosis reduceres. Patienter, der tager Duzallo, som indeholder det aktive stof allopurinol, sammen med 6-mercaptopurin eller azathioprin, skal reducere dosis til 25 % af den sædvanlige dosis af 6-mercaptopurin eller azathioprin. Patienterne skal monitoreres tæt for terapeutisk respons og forekomst af toksicitet.

Cytostatika

Bloddyskrasier forekommer hyppigere ved samtidig administration af allopurinol og cytostatika (f.eks. cyclophosphamid, doxorubicin, bleomycin, procarbazin, alkylende stoffer), end når disse aktive stoffer administreres alene.

Monitorering af blodtal skal derfor udføres med regelmæssige mellemrum.

Vidarabin (adeninarabinosid)

Evidens tyder på, at plasmahalveringstiden for adeninarabinosid forlænges ved tilstedeværelse af allopurinol. Når disse to aktive stoffer administreres samtidigt, er det derfor nødvendigt med særlig opmærksomhed for at identificere en stigning i toksiske virkninger.

CYP3A-substrater

Lesinurads svage til moderate CYP3A-induktion kan reducere plasmaeksponeringen af samtidigt administrerede lægemidler, der er sensitive CYP3A-substrater. I interaktionsstudier hos raske forsøgspersoner med lesinurad og CYP3A-substrater reducerede lesinurad plasmakoncentrationerne af sildenafil og amlodipin. HMG-CoA-reduktasehæmmere, der er sensitive CYP3A-substrater, kan interagere med lesinurad. I de pivotale kliniske studier havde en større andel af patienter, der anvendte lipidsænkende eller antihypertensive lægemidler, som var CYP3A-substrater, brug for ændring af det samtidige lægemiddel, når de blev behandlet med lesinurad 200 mg i kombination med xanthinoxidasehæmmer, sammenlignet med patienter, der blev behandlet med placebo i kombination med en xanthinoxidasehæmmer (35 % mod 28 %). Risikoen for nedsat effekt af samtidige lægemidler, der er CYP3A-substrater, bør tages i betragtning, og deres virkning (f.eks. blodtryk og kolesterolniveau) bør monitoreres (se pkt. 4.4).

Ciclosporin

Allopurinol kan øge plasmakoncentrationen af ciclosporin ved samtidig administration. Muligheden for en øget forekomst af ciclosporin-specifikke bivirkninger skal tages i betragtning. Svag til moderat CYP3A-induktion ved samtidig administration af lesinurad kan muligvis reducere eller helt standse denne virkning. Der er dog ingen tilgængelige data.

Der kræves hyppig måling af ciclosporin-niveauet hos transplanterede patienter og om nødvendigt dosisjustering af ciclosporin, særligt ved start eller seponering af Duzallo.

Hormonale kontraceptiva

Lesinurad er en let til moderat CYP3A-induktor og kan derfor nedsætte plasmakoncentrationen af nogle hormonale kontraceptiva, hvorved den kontraceptive virkning nedsættes (se pkt. 4.4 og 4.6).

CYP2B6-substrater

På baggrund af *in vitro*-data kan lesinurad være en let CYP2B6-induktor, men denne interaktion er ikke undersøgt klinisk. Derfor anbefales det, at patienter overvåges for reduceret virkning af CYP2B6-substrater (f.eks. bupropion, efavirenz) ved samtidig administration med lesinurad.

På baggrund af interaktionsstudier hos raske forsøgspersoner eller patienter med urinsyreigt har lesinurad ikke klinisk signifikante interaktioner med NSAID (naproxen og indomethacin) eller colchicin.

Theophyllin

Der er blevet rapporteret om allopurinols hæmning af metabolismen af theophyllin. Mekanismen ved denne interaktion kan forklares ved, at xanthinoxidase er involveret i biotransformation af theophyllin hos mennesker. Theophyllin niveauet skal monitoreres hos patienter, der behandles med Duzallo.

Chlorpropamid

Hvis Duzallo, som indeholder det aktive stof allopurinol, administreres samtidigt med chlorpropamid ved dårlig nyrefunktion, kan der være en øget risiko for forlænget hypoglykæmisk aktivitet.

CYP2C9-hæmmere og -induktorer

Lesinurads eksponering øges, når det administreres sammen med CYP2C9-hæmmere. Fluconazol, som er en moderat CYP2C9-hæmmer, øgede lesinurad AUC (56 %) og C_{max} (38 %), samt den mængde lesinurad, der blev udskilt uomdannet i urinen. Det forventes, at andre moderate CYP2C9-hæmmere, såsom amiodaron, også påvirker farmakokinetikken for lesinurad i lignende grad. Derfor anbefales det, at Duzallo anvendes med forsigtighed hos patienter, der tager moderate CYP2C9-hæmmere. Lesinurads eksponering forventes at falde, når det administreres samtidigt med CYP2C9-induktorer (f.eks. carbamazepin, der er en moderat CYP2C9-induktor). Der skal monitoreres for nedsat effekt, når Duzallo administreres sammen med en CYP2C9-induktor.

Kumarin-antikoagulantia

En interaktion mellem allopurinol og kumariner er blevet observeret under eksperimentelle forhold. Den kliniske relevans er ikke klar. En mulig interaktion skal tages i betragtning, når en patient får orale antikoagulantia sammen med Duzallo. Alle patienter, der får kumarin-antikoagulantia, skal overvåges omhyggeligt.

Aluminiumhydroxid

Effekten af lægemidler som indeholder allopurinol kan mindskes ved samtidig administration af aluminiumhydroxid. Der skal være et interval på mindst 3 timer mellem indtag af disse lægemidler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der findes ingen data fra brug af lesinurad og kun begrænset data fra brug af allopurinol hos gravide kvinder.

Dyrestudier med lesinurad tyder ikke på direkte eller indirekte skadelige virkninger.

Studier med allopurinol er utilstrækkelige med hensyn til reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Som forholdsregel anbefales det at undgå anvendelse af Duzallo under graviditet. Fertile kvindelige patienter bør ikke stole på hormonal antikonception alene (herunder orale, injicerbare, transdermale og implanterbare former), når de tager Duzallo (se pkt. 4.4 og 4.5).

Amning

Allopurinol og dets metabolit oxypurinol udskilles i human modermælk. Behandling med Duzallo frarådes under amning.

Fertilitet

Lesinurads og allopurinols indvirkning på fertiliteten hos mennesker er ikke undersøgt.

Hos mænd og hunrotter havde lesinurad ingen indvirkning på parring og fertilitet.

Reproduktionsstudier med allopurinol er blevet udført hos rotter og kaniner ved doser op til 20 gange den sædvanlige humane dosis. Det blev konkluderet, at der ikke var nedsat fertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lesinurad påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Eftersom bivirkninger, såsom somnolens, vertigo og ataksi er blevet indberettet hos patienter, der fik allopurinol (se pkt. 4.8), bør patienterne dog udvise forsigtighed, inden de fører motorkøretøj, betjener maskiner eller deltager i farlige aktiviteter, indtil de er sikre på, at Duzallo ikke nedsætter deres evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af lesinurad 200 mg blev evalueret i kliniske fase-3 studier (herunder udvidede studier) med kombinationsbehandling. De hyppigst indberettede bivirkninger under behandling med lesinurad 200 mg er influenza, gastroøsofageal reflukssygdom, hovedpine, og forhøjet kreatinin i blodet. De alvorlige bivirkninger nyresvigt, nedsat nyrefunktion og nyresten forekom med hyppigheden ”ikke almindelig” (mindre end 1 tilfælde pr. 100 patienter) (se Tabel 1). I kliniske forsøg var de fleste bivirkninger lette eller moderate i intensitet og forsvandt ved fortsat behandling med lesinurad. Den bivirkning, som hyppigst førte til seponering af lesinurad, var forhøjet kreatinin i blodet (hyppigheden var 0,8 %).

For allopurinol kan bivirkninger variere i forekomst alt efter den administrerede dosis. Dette gælder også ved indgift i kombination med andre lægemidler.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er klassificeret efter hyppighed og systemorganklasse. Kategorierne for hyppighed er defineret efter følgende konvention: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$).

Tabel 1 viser bivirkninger, der er identificeret i kliniske studier med patienter, som fik lesinurad 200 mg én gang dagligt i kombination med allopurinol, og de bivirkninger, som er dokumenteret for allopurinol alene.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Tabel 1 Bivirkninger efter systemorganklasse og hyppighed

Systemorgan klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<i>Infektioner og parasitære sygdomme</i>	Influenza			Furunkel
<i>Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)</i>				Angioimmunoblastisk T-cellelymfom
<i>Blod og lymfesystem</i>				Agranulocytose*, aplastisk anæmi*, trombocytopeni*
<i>Immunsystemet</i>		Overfølsomhed**		
<i>Metabolisme og ernæring</i>		Dehydrering		Diabetes mellitus, hyperlipidæmi
<i>Psykiske forstyrrelser</i>				Depression
<i>Nervesystemet</i>	Hovedpine			Koma, paralyse, ataksi, neuropati, paræstesi, dødsghed/somnolens, dysgeusi
<i>Øjne</i>				Katarakt, synsforstyrrelser (synsnedsættelse og sløret syn), maculopati
<i>Øre og labyrint</i>				Vertigo
<i>Hjerte</i>				Angina pectoris, bradykardi
<i>Vaskulære sygdomme</i>				Hypertension
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	Gastroøsofageal reflukssygdom	Kvalme, opkastning og diarré		Recidiverende hæmatemese, steatorrhoea, stomatitis, ændring i afføringshyppighed
<i>Lever og galdeveje</i>		Unormale leverfunktionstests	Hepatitis	
<i>Hud og subkutane væv</i>	Udslæt			Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, lægemiddeludslæt, alopeci, ændret hårfarve

Systemorgan klasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
<i>Knogler, led, muskler og bindevæv</i>				Myalgi
<i>Nyrer og urinveje</i>		Nyresvigt***, nedsat nyrefunktion, nyresten	Urolithiasis	Hæmaturi, azotæmi
<i>Det reproduktive system og mammae</i>				Mandlig infertilitet, erektil dysfunktion, gynækomasti
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrations stedet</i>				Ødem, generel utilpashed, asteni
<i>Undersøgelser</i>	Forhøjet thyroid stimulerende hormon i blodet****, forhøjet kreatinin i blodet			

* Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om thrombocytopeni, agranulocytose og aplastisk anæmi, især hos patienter med nedsat nyre- og/eller leverfunktion

** Fotodermatitis, fotosensibilitetsreaktion, allergisk dermatitis, pruritus og urticaria.

*** Omfatter nyresvigt, kronisk nyresvigt og akut nyresvigt.

**** Ved øget thyroid stimulerende hormon (TSH) i de pågældende studier, blev der ikke rapporteret om nogen indvirkning på frit T4, ligesom TSH-niveauet ikke tydede på subklinisk hypothyroidisme.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Nyrepåvirkninger

Duzallo, som indeholder lesinurad som aktivt stof, medfører øget renal udskillelse af urinsyre, hvilket kan føre til foregående stigninger i serumkreatinin, nyrerelaterede bivirkninger og nyresten (se pkt. 5.1).

Kardiovaskulær sikkerhed

Der blev ikke observeret nogen øget forekomst af vurderede alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (MACE) i de randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske studier med kombinationsbehandling (CLEAR1 og CLEAR2) (se pkt. 5.1).

Overfølsomhed

Der er rapporteret sjældne tilfælde af overfølsomhed (fotodermatitis, fotosensibilitetsreaktion, allergisk dermatitis, pruritus og urticaria) med lesinurad i det kliniske program. Ingen af disse tilfælde var alvorlige eller krævede hospitalsindlæggelse.

Immunsystemet

Overfølsomhedsreaktioner kan vise sig som feber, hudreaktioner, kulderystelser og arthralgi. En forsinket overfølsomhedsreaktion i flere organer (også kaldet overfølsomhedssyndrom eller DRESS) med feber, udslæt, vaskulitis, lymfadenopati, pseudolymfom, arthralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, unormale leverfunktionstests og sygdomme med galdegangstab (vanishing bile duct syndrome) (destruktion og svind af galdegangene i leveren) ses i forskellige kombinationer. Andre organer kan også blive påvirket (f.eks. lever, lunger, nyrer, pancreas, myokardium og kolon). Hvis sådanne reaktioner forekommer, på hvilket som helst under behandlingen, skal Duzallo seponeres øjeblikkeligt og permanent.

Behandlingen må ikke genoptages hos patienter med overfølsomhedssyndrom.

Når generaliserede overfølsomhedsreaktioner er opstået, har patienterne typisk haft nedsat nyre- og/eller leverfunktion, særligt når udfaldet har været fatalt.

Hudreaktioner

Hudreaktioner er de mest almindelige reaktioner og kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandlingen. Der kan være tale om kløende, makulopapulært, nogle gange skællende udslæt, nogle gange rødligt og i sjældne tilfælde eksfoliativt udslæt, fx SJS/TEN. Den største risiko for SJS og TEN eller andre alvorlige overfølsomhedsreaktioner ses inden for de første uger af behandlingen. Behandlingen må ikke genoptages hos patienter med SJS/TEN.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Lesinurad

Der findes ingen specifik behandling i tilfælde af overdosering, og symptomerne på overdosering er ikke klarlagt.

Allopurinol

Der er rapporteret om symptomer såsom kvalme, opkastning, diarré og svimmelhed hos en patient, der indtog 20 g allopurinol, jf. også litteraturen. Hos en anden patient gav et indtag på 22,5 g allopurinol ingen bivirkninger. Der kendes ingen specifik modgift.

Ved mistanke om overdosering skal patienten behandles symptomatisk og understøttende, herunder med tilstrækkelig hydrering. Særligt i tilfælde af samtidig administration af azathioprin eller 6-mercaptopurin er foranstaltninger, der reducerer absorption eller øger elimination fx hæmodialyse indiceret (hæmodialyse kan overvejes hos patienter med svært nedsat nyre- eller leverfunktion).

FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod arthritis urica, midler der hæmmer urinsyreproduktionen.

ATC-kode: M04AA51

Virkningsmekanisme

Duzallo indeholder lesinurad og allopurinol, to anti-hyperurikæmiske aktive stoffer med komplementære virkningsmekanismer.

Lesinurad er en selektiv urinsyreabsorptionshæmmer, der hæmmer urinsyretransportøren URAT1. URAT1 er ansvarlig for hovedparten af reabsorptionen af filtreret urinsyre fra det renale tubulære lumen. Ved at hæmme URAT1 øger lesinurad urinsyreudskillelsen og nedsætter derfor serumurinsyre (sUA). Lesinurad hæmmer også OAT4, en urinsyretransportør, der er involveret i diuretikainduceret hyperurikæmi.

Når lesinurad kombineres med en xanthinoxidasehæmmer, øges udskillelsen af urinsyre og produktionen af urinsyre nedsættes, hvilket resulterer i større sUA-sækning.

Allopurinol er en xanthinoxidasehæmmer. Allopurinol og dets hovedmetabolit oxypurinol nedsætter urinsyreniveauet i plasma og urin ved at hæmme xanthinoxidase, som er enzymet, der katalyserer oxidation af hypoxanthin til xanthin og xanthin til urinsyre. Ud over hæmning af purinkatabolisme hos nogle, men ikke alle hyperurikæmiske patienter, hæmmes de-novo-purinbiosyntesen via feedback-hæmning af hypoxanthin-guanin phosphoribosyltransferase. Andre allopurinol-metabolitter omfatter allopurinol-ribosid og oxypurinol-7-ribosid.

Klinisk virkning og sikkerhed

Effekten af lesinurad 200 mg én gang dagligt i kombination med allopurinol blev undersøgt i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, kliniske multicenterstudier hos 812 voksne patienter (11 % af disse patienter var ældre, ≥ 65 år) med hyperurikæmi og urinsyreigt (CLEAR1 og CLEAR2). Alle studier var af 12 måneders varighed, og patienterne fik profylakse mod udbrud af urinsyreigt med colchicin eller NSAID i de første 5 måneder med lesinurad.

Duzallo hos patienter med utilstrækkeligt respons

CLEAR1 og CLEAR2 inkluderede patienter med urinsyreigt, som fik en stabil dosis allopurinol på mindst 300 mg (eller 200 mg ved moderat nedsat nyrefunktion), havde serumurinsyre over 6,5 mg/dl og rapporterede mindst 2 udbrud af urinsyreigt i de foregående 12 måneder. På tværs af begge studier havde 61 % af patienterne let eller moderat nedsat nyrefunktion, og 19 % havde tofi ved *baseline*. Patienterne fortsatte deres dosis af allopurinol og blev randomiserede 1:1:1 til at få lesinurad 200 mg, lesinurad 400 mg eller placebo én gang dagligt.

Det primære effektendepunkt i både CLEAR1 og CLEAR2 var andelen af patienter, der nåede et målniveau for serumurinsyre på under 6 mg/dl ved måned 6. I begge studier var der betydeligt flere patienter, der blev behandlet med lesinurad 200 mg i kombination med allopurinol ≥ 300 mg/dag (≥ 200 mg/dag hos personer med moderat nedsættelse af nyrefunktionen) som nåede målniveauet for serumurinsyre på under 6 mg/dl ved måned 6 og ved måned 12, sammenlignet med patienter, der fik placebo i kombination med allopurinol (se tabel 3).

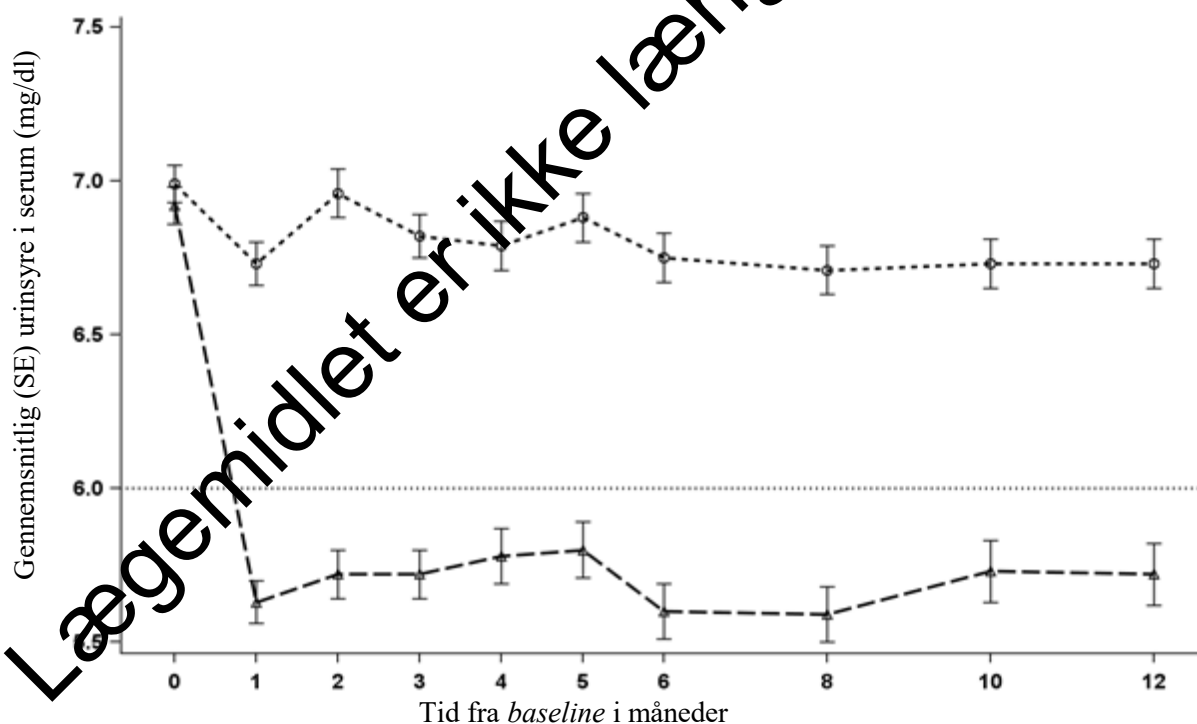
Stabiliteten af den vedvarende respons blev demonstreret ved, at en større andel af patienter, som blev behandlet med lesinurad 200 mg i kombination med allopurinol, opnåede målniveauet for serumurinsyre ved hvert besøg i 3 måneder i træk (måned 4, 5 og 6), sammenlignet med patienter, der blev behandlet med placebo i kombination med allopurinol (se tabel 3).

Tabel 3 Andelen af patienter, som nåede det ønskede målniveau for serumurinsyre (< 6 mg/dl) med lesinurad i kombination med allopurinol - Puljede data fra CLEAR1- og CLEAR2-studier

	Andel af patienter, som opfyldte målet for serumurinsyre (< 6,0 mg/dl) N (%)		Forskel i andel (95 % KI)
Tidspunkt	Placebo + allopurinol N= 407	Lesinurad 200 mg + allopurinol N= 405	Lesinurad 200 mg vs. placebo
Måned 4, 5, 6	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21-0,32)
Måned 6	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23-0,36)
Måned 12	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18-0,31)

Da lesinurad blev tilføjet til allopurinol, medførte det en reduktion af det gennemsnitlige serumurinsyreniveau, sammenlignet med placebo. Reduktionen blev opretholdt på langt sigt hos patienter, der fortsatte behandlingen (se figur 1).

Figur 1 Gennemsnitlig serumurinsyre i puljede, kliniske studier med lesinurad i kombination med allopurinol hos patienter med utilstrækkelig respons (sUA ≥ 6 mg/dl) på allopurinol alene



Behandlingsgruppe: --o-- Placebo + allopurinol, --Δ-- lesinurad 200 mg + allopurinol

I hvert af studierne opnåede en større andel af patienter, som blev behandlet med lesinurad 200 mg i kombination med allopurinol, et serumurinsyreniveau på under 5 mg/dl ved måned 6 sammenlignet med placebo i kombination med allopurinol (CLEAR1: 29 % mod 10 %; CLEAR2: 35 % mod 5 %).

Primært endepunkt hos patienter med nedsat nyrefunktion

I overensstemmelse med den samlede population var andelen af patienter med let til moderat nedsat nyrefunktionen (eCrCL 30-89 ml/min), som opnåede det tilsigtede serumurinsyre niveau efter måned 6, 56 % for lesinurad 200 mg versus 29 % for placebo, ved administration af allopurinol i doser fra 200 mg til 900 mg.

Kliniske resultater - behandlingskrævende udbrud af urinsyreigt

Forekomsten af behandlingskrævende udbrud af urinsyreigt var lav og sammenlignelig med placebo i de sidste 6 måneder af de randomiserede studier (efter seponering af profylakse mod udbrud af urinsyreigt) med medianscoren nul. I de ukontrollerede forlængelsesstudier var forekomsten af behandlingskrævende urinsyreigtudbrud yderligere reduceret hos 60 % af forsøgspersonerne, som deltog i forlængelsesstudierne og fortsatte behandlingen med lesinurad 200 mg i kombination med allopurinol eller febuxostat i op til et år ekstra.

Kliniske resultater - samtidig anvendelse af thiazider

Der blev observeret konsistent reduktion i serumurinsyre hos patienter, som fik thiaziddiuretika i kombination med allopurinol i de placebokontrollerede kliniske studier.

Kliniske resultater - nyrerelaterede bivirkninger

I to 12-måneders placebokontrollerede studier med lesinurad i kombination med allopurinol versus allopurinol alene (placebo) blev der observeret serumkreatininstigninger mellem 1,5 og 2 gange over baseline hos 4,4 % af patienter på lesinurad 200 mg og hos 2,2 % på placebo; serumkreatininstigninger på 2 gange eller mere over baseline forekom hos 1,5 % af patienterne på lesinurad 200 mg og hos 0 % på placebo. Disse serumkreatininstigninger fortog sig generelt og for de flestes vedkommende uden behandlingsafbrydelse. Der blev rapporteret nyrerelaterede bivirkninger hos 4,9 % af patienterne, der blev behandlet med lesinurad 200 mg sammenlignet med 4,2 % af placebopatienterne, hvilket resulterede i seponering af behandlingen hos 1,0 % for begge behandlingstyper (se pkt. 4.4). Den hyppigste, nyrerelaterede bivirkning var forhøjet kreatinin i blodet (3,7 % med lesinurad 200 mg sammenlignet med 2,2 % med placebo). Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion var forekomsten af nyrerelaterede bivirkninger næsten den samme i begge behandlingsgrupper: Lesinurad 200 mg (13,4 %) og placebo (12,5 %). Alvorlige nyrerelaterede bivirkninger, f.eks. akut nyresvigt og nedsat nyrefunktion, blev rapporteret hos patienter, der blev behandlet med placebo (0,2 %), og ikke hos nogen patienter der fik lesinurad 200 mg.

Data fra de langvarige udvidelsesstudier i op til 52 måneder afslørede en renal sikkerhedsprofil, der var i overensstemmelse med den, der blev observeret i de placebokontrollerede studier.

Patienter med nyresteni i anamnesen blev også inkluderet i studierne af 12 måneders varighed med lesinurad i kombination med allopurinol. I disse studier blev nyrestensbivirkninger (med nefrolithiasis som den hyppigste) rapporteret hos 0,5 % af patienterne, der blev behandlet med lesinurad 200 mg og hos 1,2 % af patienterne, der fik placebo.

Kliniske resultater - kardiovaskulær sikkerhed

I de randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, kliniske studier med kombinationsbehandling var forekomsten af patienter med vurderede alvorlige kardiovaskulære bivirkninger (kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardieinfarkt eller ikke-fatal apopleksi) pr. 100 patienteksponeringsår 0,60 (95 %-KI 0,15; 2,41) for placebo og 0,61 (95 % KI 0,15; 2,43) for lesinurad 200 mg ved kombination med allopurinol (CLEAR1 og CLEAR2). En årsagssammenhæng med lesinurad er ikke blevet dokumenteret.

I de samme studier havde alle patienter, der fik en alvorlig kardiovaskulær bivirkning i forbindelse med behandling med lesinurad 200 mg, en anamnese med hjertesvigt, apopleksi eller myokardieinfarkt. *Post hoc*-analyser i en subgruppe af patienter med høj kardiovaskulær risiko ved baseline (defineret som forbigående iskæmi, angina pectoris, hjertesvigt, myokardieinfarkt, perifer vaskulær sygdom og/eller apopleksi) viste, at forekomsten af alvorlige kardiovaskulære bivirkninger var 0/39 for placebo og 2/43 for lesinurad 200 mg.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Duzallo i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling og forebyggelse af hyperurikæmi (se pkt. 4.2 for information om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Lesinurad

Den absolutte biotilgængelighed af lesinurad er ca. 100 %. Lesinurad absorberes hurtigt efter oral administration. Administration af Duzallo sammen med et fedtrigt/kalorierigt måltid påvirkede ikke lesinurad AUC, mens $C_{\max}$ blev reduceret med 46 %, og $T_{\max}$ steg fra 2 til 4,5 timer, sammenlignet med administration under faste.

I kliniske forsøg blev lesinurad administreret sammen med føde, fordi nedsættelsen af serumurinsyre blev forbedret ved fødeindtagelse (se pkt. 4.2).

Lesinurad administreres som en 50:50 blanding af lesinurad-atropisomerer. Forholdet mellem atropisomer 1- og atropisomer 2-AUC (0-24) var 44:56, fordi atropisomer 1 gennemgår en mere ekstensiv metabolisme end atropisomer 2, hvorfor atropisomer 1 har lavere plasmakspoonering end atropisomer 2.

Allopurinol

Allopurinol absorberes hurtigt fra mave-tarmkanalen og har ifølge rapporteringen en plasmahalveringstid på ca. en time. Administration af Duzallo sammen med et fedtrigt/kalorierigt måltid påvirkede ikke allopurinol AUC, mens $C_{\max}$ blev reduceret med 18 %, og $T_{\max}$ steg fra 1,25 til 3 timer, sammenlignet med administration under faste. Oxyipurinols AUC og $C_{\max}$ blev ikke påvirket af føde.

Fordeling

Lesinurad

Lesinurad bindes i høj grad til plasmaproteiner (mere end 98 %), hovedsageligt til albumin. Plasmaproteinbindingen ændres ikke betydeligt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. Det gennemsnitlige steady state-distributionsvolumen for lesinurad var ca. 20 l efter intravenøs administration. De gennemsnitlige plasma:blod-ratioer for lesinurad-AUC og $-C_{\max}$ var ca. 1,8, hvilket indikerer, at det ikke penetrerer eller fordeltes til de røde blodlegemer i udstrakt grad.

Allopurinol

Allopurinol binder betydeligt af plasmaproteiner, og derfor anses variationer i proteinbinding ikke for at ændre clearance signifikant. Det tilsyneladende fordelingsvolumen for allopurinol er ca. 1,6 l/kg og antyder et relativt stort optag i væv. Der er ikke rapporteret om koncentrationer af allopurinol i væv hos mennesker, men det er sandsynligt, at allopurinol og oxypurinol vil være til stede i de højeste koncentrationer i leveren og tarmslimhinden, hvor xanthinoxidase-aktiviteten er høj.

Biotransformation

Lesinurad

Lesinurad undergår oxidativ metabolisme hovedsageligt via cytokrom P450 (CYP) 2C9 til den intermediære metabolit M3c (ikke påvist *in vivo*) og metaboliseres efterfølgende af mikrosomal epoxidhydrolase (mEH) til metabolitten M4; CYP1A1, CYP2C19 og CYP3A bidrager minimalt til metabolismen af lesinurad. Atropisomer 1 metaboliseres i udstrakt grad af CYP2C9, hvorimod atropisomer 2 metaboliseres minimalt af både CYP2C9 og CYP3A4. Så vidt vides, bidrager metabolitterne ikke til lesinurads urinsyresænkende effekt.

Allopurinol

Hovedmetabolitten af allopurinol er oxypurinol. Andre allopurinol-metabolitter omfatter allopurinol-ribosid og oxypurinol-7-ribosid.

Elimination

Lesinurad

Renal clearance er 25,6 ml/min (variationskoefficient CV= 56 %). Lesinurad er i høj grad proteinbundet og renal clearance er høj (i sammenligning med den typiske humane glomerulære filtrationsrate), hvilket indikerer, at aktiv udskillelse spiller en vigtig rolle ved renal udskillelse af lesinurad. Inden for 7 dage efter en enkelt dosis radioaktivt mærket lesinurad blev 63 % af den administrerede radioaktive dosis genfundet i urin og 32 % i fæces. Det meste af den radioaktivitet, der blev genfundet i urin (> 60 % af dosis), blev genfundet i de første 24 timer. Uomdannet lesinurad i urin udgjorde ca. 30 % af dosis. Eliminationshalveringstiden ($T_{1/2}$) for lesinurad var ca. 5 timer efter en enkelt dosis. Lesinurad akkumuleres ikke efter gentagne doser.

Allopurinol

Ca. 20 % af den indtagne allopurinol udskilles i fæces. Elimination af allopurinol sker især ved metabolisering til oxypurinol ved hjælp af xanthinoxidase og aldehydoxidase med mindre end 10 % af det uomdannede aktive stof udskilt i urinen. Allopurinol har en plasmahalveringstid på ca. 0,5 til 1,5 timer.

Oxypurinol er en mindre potent xanthinoxidasehæmmer end allopurinol, men plasmahalveringstiden for oxypurinol er meget længere. Estimerer varierer fra 13 til 30 timer i mennesket. Derfor opretholdes en effektiv hæmning af xanthinoxidase over en 24-timers periode med en enkelt daglig dosis af allopurinol. Patienter med normal nyrefunktion vil gradvist akkumulere oxypurinol, indtil steady-state plasmakonzentrationen af oxypurinol er nået. Sådanne patienter, der tager 300 mg allopurinol pr. dag, vil generelt have plasmaoxypurinolkonzentrationer på 5-10 mg/l.

Oxypurinol elimineres uændret i urinen, men har en lang eliminationshalveringstid, fordi det undergår tubulær reabsorption. Indberettede værdier for eliminationshalveringstiden varierer fra 13,6 til 29 timer. De store afvigelser i disse værdier kan måske tilskrives variationer i studiedesignet og/eller kreatinin clearance hos patienterne.

Linearitet/non-linearitet

Efter gentagen dosering af lesinurad en gang dagligt var der ingen dokumentation for tidsafhængige ændringer i de farmakokinetiske egenskaber, og dosisproportionaliteten var bevaret.

In vitro-vurdering af interaktioner

Lesinurad metaboliseres primært af CYP2C9 og mEH, og i mindre grad af CYP1A1, CYP2C19 og CYP3A. *In vitro* hæmmer lesinurad CYP2C8, men ikke CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 og mEH. Derudover inducerer lesinurad CYP2B6 og CYP3A via konstitutiv androstanreceptor (CAR)/pregnan-X-receptor (PXR) *in vitro*. Lesinurad hverken hæmmer eller inducerer CYP2C9 og 2C8 *in vivo*, men inducerer CYP3A i let til moderat grad. CYP2B6 er ikke undersøgt *in vivo*.

Lesinurad er substrat for OATP1B1, OAT1, OAT3 og OCT1. *In vitro* hæmmer lesinurad OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 og OCT1 ved klinisk relevante plasmakonzentrationer. *In vivo*-aktiviteten af OATP1B1, OAT1, OAT3 og OCT1 blev imidlertid ikke påvirket af lesinurad. Lesinurad hæmmer ikke P-glykoprotein, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K og BSEP *in vitro*.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Lesinurad

Den farmakokinetiske populationsanalyse af kliniske data hos patienter med urinsyreigt behandlet i op til 12 måneder estimerede stigninger i eksponeringen af lesinurad på ca. 12 %, 31 % og 65 % hos

patienter med henholdsvis let, moderat og svært nedsat nyrefunktion, sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion.

Efter administration af en enkelt dosis af lesinurad til personer med nedsat nyrefunktion, sammenlignet med dem med normal nyrefunktion var lesinurad $C_{\max}$ og AUC hhv. 36 % og 30 % højere (200 mg) hos patienter med let nedsat nyrefunktion (eCrCL 60 til 89 ml/min), 20 % og 73 % højere (200 mg) og 3 % og 50 % højere (400 mg) hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (eCrCL 30 til 59 ml/min) og 13 % højere og 113 % højere (400 mg) hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (eCrCL < 30 ml/min).

Allopurinol

Allopurinol og oxypurinol clearance er stærkt reduceret hos patienter med dårlig nyrefunktion, hvilket resulterer i højere plasmaniveauer ved kronisk behandling. Hos patienter med nedsat nyrefunktion hvis kreatinin clearance var mellem 10 og 20 ml/min, var plasmakoncentrationer af oxypurinol ca. 30 mg/l efter forlænget behandling med 300 mg allopurinol pr. dag. Dette er omtrent den koncentration, som kunne opnås ved doser på 600 mg/dag hos patienter med normal nyrefunktion. En reduktion i dosis af allopurinol er derfor nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Nedsat leverfunktion

Efter administration af en enkelt dosis lesinurad på 400 mg til patienter med let (Child-Pugh klasse A) eller moderat (Child-Pugh klasse B) nedsat leverfunktion var lesinurad $C_{\max}$ sammenlignelig med $C_{\max}$ hos patienter med normal leverfunktion, og lesinurad AUC var hhv. 100 % og 33 % højere end AUC hos personer med normal leverfunktion. Der er ingen klinisk erfaring hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Langsomme CYP2C9-omsættere

Omtrent halvdelen af en oral dosis lesinurad elimineres via CYP2C9-metabolisme. Effekten af CYP2C9-genotype på lesinurads farmakokinetik blev undersøgt hos 8 raske forsøgspersoner og hos 59 patienter med urinsyreigt efter daglig dosering af lesinurad, der varierede fra 200 mg til 600 mg, uden eller med samtidig administration af en xanthinoxidasehæmmer. Ved en dosis på 400 mg og sammenlignet med ekstensive CYP2C9-omsættere (CYP2C9 *1/*1 [N= 41]) blev der observeret en højere lesinuradeksponering hos intermediate CYP2C9-omsættere (CYP2C9 *1/*3 [N= 4], ca. 22 % stigning i AUC) og hos langsomme CYP2C9-omsættere (CYP2C9 *3/*3 [N= 1], ca. 111 % stigning i AUC) ledsaget af højere renal udskillelse af lesinurad. De individuelle værdier lå imidlertid pænt inden for det interval, der blev observeret for ekstensive omsættere.

Duzallo skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der vides eller formodes at være dårlige omsættere af CYP2C9 baseret på tidligere historik eller erfaring med andre CYP2C9-substrater (se pkt. 4.4).

Andre særlige populationer

Med udgangspunkt i en farmakokinetisk populationsanalyse har alder, køn, race og etnicitet ingen klinisk betydningsfuld indvirkning på lesinurads farmakokinetik. På baggrund af farmakokinetiske modelpopulationer forudsiges patienter med moderat nedsat nyrefunktion og reduceret CYP2C9-aktivitet (samtidig administration af en CYP2C9-hæmmer eller hos langsomme CYP2C9-omsættere) at have en stigning i AUC på ca. 200 % sammenlignet med personer med normal nyrefunktion og ikke-nedsat CYP2C9-aktivitet.

Farmakokinetik hos ældre patienter

Det er ikke sandsynligt, at kinetikken for allopurinol ændres på grund af andet end nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2 Nedsat nyrefunktion).

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Lesinurad

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet.

Allopurinol

I dyrestudier resulterede langtidsbrug af høje doser af allopurinol i dannelse af xanthinpræcipitater, som førte til ændringer i urinvejene.

Hidtil gennemførte *in vitro*- og *in vivo*-studier har ikke vist evidens for mutagent eller carcinogent potentiale.

Et studie med mus, som fik intraperitoneale doser på 50 eller 100 mg/kg på dag 10 eller 13 af drægtighedsperioden resulterede i føtale abnormaliteter; i et lignende studie med rotter som fik 120 mg/kg på dag 12 af drægtighedsperioden, blev der dog ikke observeret abnormaliteter. Omfattende studier af høje orale doser af allopurinol på op til 100 mg/kg/dag til mus, op til 200 mg/kg/dag til rotter og op til 150 mg/kg/dag til kaniner på dag 8 til 16 af drægtighedsperioden medførte ingen teratogene effekter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Hydroxypropylcellulose
MikrokrySTALLINSK cellulose
Lactosemonohydrat
Crospovidon
Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Triacetin
Jernoxid, gul (E172)
Jernoxid, rød (E172)

6.2 Tilgængelighed

Ikke relevant

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Uigennemsigtig blister (PVC/PVdC/aluminium).

Pakningsstørrelser med 10, 30 eller 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
D-52078 Aachen
Tyskland
Tlf.: + 49-241-569-0

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHER OG GIVELSE
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
D-52078 Aachen
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

BILAG III
ETIKETTERING OG INDPAKESSEDDEL

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON for 10, 30 og 100 filmovertukne tabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Duzallo 200 mg/200 mg filmovertukne tabletter
allopurinol/lesinurad

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertukket tablet indeholder 200 mg allopurinol og 200 mg lesinurad

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
100 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. SUPPLEMENTELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
D-52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1300/001	30 filmovertukne tabletter
EU/1/18/1300/002	100 filmovertukne tabletter
EU/1/18/1300/005	10 filmovertukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDNÆVNERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

duzallo 200 mg/200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Duzallo 200 mg/200 mg filmovertukne tabletter
allopurinol/lesinurad

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Grünenthal GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON for 10, 30 og 100 filmovertrukne tabletter****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Duzallo 300 mg/200 mg filmovertrukne tabletter
allopurinol/lesinurad

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

En filmovertrukket tablet indeholder 300 mg allopurinol og 200 mg lesinurad

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
D-52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1300/003	30 filmovertrukne tabletter
EU/1/18/1300/004	100 filmovertrukne tabletter
EU/1/18/1300/006	10 filmovertrukne tabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDNEVNERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

duzallo 300 mg/200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Duzallo 300 mg/200 mg filmovertrukne tabletter
allopurinol/lesinurad

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Grünenthal GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Duzallo 200 mg / 200 mg filmovertrukne tabletter allopurinol/lesinurad

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Duzallo
3. Sådan skal du tage Duzallo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Duzallo indeholder de aktive stoffer allopurinol og lesinurad. Det anvendes til at behandle urinsyreigt hos voksne patienter, hvis allopurinol alene ikke kan kontrollere din urinsyreigt. Urinsyreigt er en type leddegigt, der skyldes en ophobning af uratkrystaller omkring leddene. Duzallo stopper denne ophobning ved at sænke mængden af urinsyre i blodet og kan muligvis forebygge yderligere skade på leddene.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Duzallo

Tag ikke Duzallo:

- hvis du er allergisk over for allopurinol, lesinurad eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- hvis du har tumorlysesyndrom - en hurtig nedbrydning af cancerceller, der kan forårsage høje niveauer af urinsyre.
- hvis du har Lesch-Nyhans syndrom - en sjælden arvelig sygdom, der starter i barndommen, hvor der er for meget urinsyre i blodet.
- hvis dine nyrer virker meget dårligt, eller hvis du har en nyresygdom i slutstadiet (når nyrerne ikke længere virker godt nok til at opfylde kroppens behov).
- hvis du har gennemgået en nyretransplantation.
- hvis du er i dialyse.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Duzallo:

- hvis du har eller har haft hjertesvigt eller andre hjerteproblemer
- hvis din urinsyreigt bliver værre

- Nogle mennesker kan få flere anfald af urinsyreigt (pludselige eller voldsomme smerter og hævelse i et led, også kaldet et udbrud af urinsyreigt), når de begynder at bruge Duzallo og under de første uger eller måneder af behandlingen. Hvis dette sker, skal du blive ved med at tage Duzallo og tale med din læge eller apotekspersonalet. Medicinen virker stadig og nedsætter indholdet af urinsyre. Hvis du bliver ved med at tage Duzallo, sådan som lægen har forklaret dig, vil dine anfald af urinsyreigt med tiden komme sjældnere. Din læge kan give dig anden medicin til at forebygge eller behandle symptomer på anfald af urinsyreigt. Lægen vil fortælle dig, hvor længe du skal tage disse andre lægemidler.
- hvis du har sygdomme i skjoldbruskkirtlen.

Udslæt og hudsymptomer

Alvorlige hududslæt (overfølsomhedssyndrom, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) har været indberettet ved brug af allopurinol. Udslættet kan omfatte sår i munden, svælg, næsen, kønsorganerne samt bindehindekatar (røde og hævede øjne). Disse alvorlige hududslæt kommer ofte efter influenzalignende symptomer, f.eks. feber, hovedpine, smerter i kroppen. Udslættet kan dække store dele af kroppen med blærer og afskalning af huden. Disse alvorlige hudreaktioner kan være hyppigere hos:

- personer af hankinesisk, thailandsk eller koreansk oprindelse.
- personer, der har problemer med nyrerne, og som tager denne medicin og et vanddrivende lægemiddel (et lægemiddel, der øger urinen) på samme tid.

Hvis du får udslæt eller nogen af disse hudsymptomer, skal du **stoppe med at tage denne medicin og kontakte lægen med det samme.**

Nyreproblemer

Duzallo kan forårsage alvorlige nyreproblemer (se afsnit 4). Før og under behandlingen med Duzallo vil lægen undersøge, hvor godt dine nyrer virker. Lægen kan overveje at stoppe behandlingen med Duzallo, hvis dine blodprøver viser ændringer i, hvordan dine nyrer virker, eller hvis du får symptomer på nyreproblemer. Lægen kan fortælle dig, hvornår du skal starte behandlingen med Duzallo igen, når din nyrefunktion er blevet bedre.

Børn og unge

Duzallo anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Duzallo

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette skyldes, at Duzallo kan påvirke den måde, hvorpå anden medicin virker. Anden medicin kan også påvirke den måde, hvorpå Duzallo virker.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- acetylsalicylsyre – for at lindre feber og smerter i doser over 325 mg pr. dag.
- medicin til behandling af forhøjet blodtryk, f.eks. ACE-hæmmere, vanddrivende tabletter (diuretika - medicin, der øger vandladningen) og calciumkanalblokkere, f.eks. amlodipin.
- medicin til behandling af forhøjet kolesterol, f.eks. simvastatin
- fluconazol – til behandling af svampeinfektioner
- amiodaron – til behandling af problemer med hjerterytmen
- valproinsyre, valpromid, phenytoin eller carbamazepin - til forebyggelse af krampeanfald, humørforstyrrelser og migræne.
- bupropion – til behandling af depression eller til hjælp med rygestop.
- sildenafil – til behandling af impotens (erektile dysfunktion).
- præventionsmidler – bruges til at forhindre graviditet, herunder orale præventionsmidler (såsom p-piller), injektioner, plastre og implantater
- kumarin-antikoagulanter – til forebyggelse og behandling af blodpropper.
- antibiotika, f.eks. ampicillin eller amoxicillin.
- medicin til behandling af aids/hiv, f.eks. didanosin, efavirenz.
- chlorpropamid – til behandling af diabetes.
- theophyllin – til behandling af vejrtrækningsproblemer.

- medicin til der nedsætter din immunrespons (immunundertrykkende præparater), f.eks. ciclosporin, azathioprin.
- vidarabin – til behandling af herpes eller skoldkopper.
- cytostatika (f.eks. cyclophosphamid, doxorubicin, bleomycin, procarbazin, alkylerende stoffer, mercaptopurin) – til behandling af cancer eller rheumatiske sygdomme.
- aluminiumhydroxid - til behandling af halsbrand og sure opstød (der skal være et mellemrum på mindst 3 timer mellem, at du tager de to lægemidler).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Duzallo.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Du bør undgå at bruge Duzallo, hvis du er gravid. Spørg din læge til råds.

Duzallo anbefales ikke under amning, da allopurinol udskilles i modermælk.

Hormonelle præventionsmidler, herunder orale, injicerbare, transdermale og implanterbare former, er muligvis ikke pålidelige, når de anvendes samtidigt med Duzallo. Brug af alternative præventionsmidler bør overvejes. Spørg din læge til råds.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Duzallo kan forårsage døsighed, svimmelhed eller gøre dig usikker på benene. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever dette.

Duzallo indeholder lactose

Duzallo indeholder lactose (en slags sukker). Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage Duzallo

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Valget af Duzallo-dosis afhænger af den allopurinol-dosis, som du i forvejen tager som separate tabletter; din læge afgør, hvilken dosis du skal have. Lægen vil fortælle dig, om det stadig er nødvendigt at tage ekstra doser af allopurinol.

Duzallo er en tablet, der indtages gennem munden. Den anbefalede dosis er 1 tablet én gang dagligt om morgenen.

Du må ikke tage mere end 1 tablet om dagen.

Slug tabletten hel sammen med vand og efter morgenmaden om morgenen. Drik masser af vand i løbet af dagen for at reducere risikoen for nyresten.

Hvis du har taget for meget Duzallo

Kontakt straks læge eller nærmeste skadestue, hvis du har taget mere af denne medicin, end du skal. Du kan få kvalme, kaste op, føle dig svimmel eller få diarré.

Hvis du har glemt at tage Duzallo

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Vent med at tage den næste dosis af Duzallo til næste morgen.

Hvis du holder op med at tage Duzallo

Du må ikke stoppe med at tage Duzallo uden at tale med lægen først. Det gælder også, selv om du får det bedre.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Nyreproblemer

Stop med at tage Duzallo, og gå straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger, da de kan være tegn på et problem med nyrerne – du kan have behov for lægehjælp omgående.

Symptomerne kan omfatte:

Ikke almindelig – kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- smerter i siden (under dine ribben og over dit hofteben),
- kvalme,
- opkastning,
- ændringer i vandladning eller besvær med at lade vandet,
- træthed, utilpashed eller appetitløshed.

Overfølsomhed

Hvis får en overfølsomhedsreaktion (allergisk reaktion), **skal du stoppe med at tage Duzallo og straks gå til lægen.**

Symptomerne kan omfatte:

Ikke almindelig - kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- afskallende hud, bylder eller ømhed i læber og mund.
- meget sjældent kan symptomerne være pludselig hvæsende vejrtrækning, hjertebanken eller trykken for brystet og kollaps.
- feber, hududslæt, ledsmerter og unormale blod- og leverfunktionstests (disse kan være tegn på multiorgan-overfølsomhedsreaktion)

Sjælden – kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- potentielt livstruende udslæt (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermisk nekrolyse), der i begyndelsen ses som røde målskive-lignende pletter eller cirkulære områder, ofte med centrale vabler på tårnen. Andre tegn, som du bør være opmærksom på, er:
 - sår i munden, svælget, næsen, kønsorganerne samt bindehindekatar (røde og hævede øjne)
 - udredt forekomst af vabler og afskallende hud
 - influenza-lignende symptomer

Meget sjælden – kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer

- hævelse af læber, tunge, ansigt og svælg, synkebesvær, vejrtrækningsbesvær, kløende, rød og hævet hud/nældefeber (angioødem)

Duzallo kan påvirke dit blod, så du får blå mærker oftere end sædvanligt, eller du kan få ondt i halsen eller andre tegn på en infektion. Disse bivirkninger forekommer normalt hos personer med lever- eller nyreproblemer (agranulocytose).

Andre bivirkninger

Almindelig – kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- øget thyroidea (skjoldbruskkirtel)-stimulerende hormon i blodet,
- influenza,
- hovedpine,
- blodprøver, der viser forhøjet kreatinin (som kan være et tegn på nyreproblemer),
- halsbrand (sure opstød),

- hududslæt.

Ikke almindelig – kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- nyresten,
- nyreproblemer,
- hudreaktioner, herunder rødme, kløende hud, udslæt med hævelse (nældefeber) og hududslæt ved udsættelse for solskin,
- dehydrering (tab af for meget væske fra kroppen).
- Kvalme eller opkastning,
- diarré,
- unormale leverfunktionstests.

Sjælden – kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- leversygdom (hepatitis).

Meget sjælden – kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer

- smerter i brystet, langsom hjerterytme, højt blodtryk eller langsom puls,
- blodigt opkast (tilbagevendende hæmatemese), for meget fedt i afføringen (steatorré),
- betændelse i mundslimhinden (stomatitis), ændret afføringsmønster (ændrede tarmbevægelser),
- hårtab eller ændret hårfarve,
- unormal glucoseomsætning (diabetes; lægen vil måske måle sukkerniveauet i blodet for at kontrollere for dette),
- høje kolesterolniveauer i blodet (hyperlipidæmi),
- depression,
- koma,
- svækkelse, følelsesløshed, usikker balance, manglende evne til at bevæge muskler (paralyse) eller bevidsthedstab,
- ingen kontrol af muskelbevægelser (ataksi),
- snurrende, kildrende, prikkende eller brændende fornemmelse i huden (paræstesi),
- hovedpine, svimmelhed, dødsghed eller synsforstyrrelse,
- sløret syn (katarakt),
- ændret smagssans,
- blod i urinen (hæmaturi),
- mandlig infertilitet eller erektil dysfunktion (impotens),
- forstørrede bryster, både hos mænd og kvinder,
- ophobning af væske, som fører til hævelse (ødem), især i anklerne,
- muskelsmerter,
- smertefulde bylder på huden,
- nerveskader, der kan medføre følelsesløshed, smerter eller svaghed.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen eller blisterfolien efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Duzallo indeholder:

Aktive stoffer: allopurinol og lesinurad.

Hver Duzallo 200 mg / 200 mg filmoverttrukket tablet indeholder 200 mg allopurinol og 200 mg lesinurad.

Øvrige indholdsstoffer:

- tabletkerne: hydroxypropylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, lactosemonohydrat, crospovidon, magnesiumstearat
- filmovertæk: hypromellose, titandioxid (E171), triacetin, jernoxid gul (E172), jernoxid rød (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

Duzallo 200 mg/200 mg filmovertrukne tabletter er svagt lyserøde, aflange tabletter og er mærket med "LES200" og "ALO200" på den ene side.

Duzallo 200 mg / 200 mg tabletter fås i blisterpakninger med 10, 30 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
D-52078 Aachen
Tyskland

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8
B-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
B-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
D-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
N-0164 Oslo
Tlf: + 47 22996054

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Österreich

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

España

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Tel: + 46 (0)86434060

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til patienten

Duzallo 300 mg / 200 mg filmovertrukne tabletter allopurinol/lesinurad

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Duzallo
3. Sådan skal du tage Duzallo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Duzallo indeholder de aktive stoffer allopurinol og lesinurad. Det anvendes til at behandle urinsyreigt hos voksne patienter, hvis allopurinol alene ikke kan kontrollere din urinsyreigt. Urinsyreigt er en type leddegigt, der skyldes en ophobning af uratkrystaller omkring leddene. Duzallo stopper denne ophobning ved at sænke mængden af urinsyre i blodet og kan muligvis forebygge yderligere skade på leddene.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Duzallo

Tag ikke Duzallo:

- hvis du er allergisk over for allopurinol, lesinurad eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).
- hvis du har tumorlysesyndrom - en hurtig nedbrydning af cancerceller, der kan forårsage høje niveauer af urinsyre.
- hvis du har Lesch-Nyhans syndrom - en sjælden arvelig sygdom, der starter i barndommen, hvor der er for meget urinsyre i blodet.
- hvis dine nyrer virker meget dårligt, eller hvis du har en nyresygdom i slutstadiet (når nyrerne ikke længere virker godt nok til at opfylde kroppens behov).
- hvis du har gennemgået en nyretransplantation.
- hvis du er i dialyse.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Duzallo:

- hvis du har eller har haft hjertesvigt eller andre hjerteproblemer
- hvis din urinsyreigt bliver værre

- Nogle mennesker kan få flere anfald af urinsyreigt (pludselige eller voldsomme smerter og hævelse i et led, også kaldet et udbrud af urinsyreigt), når de begynder at bruge Duzallo og under de første uger eller måneder af behandlingen. Hvis dette sker, skal du blive ved med at tage Duzallo og tale med din læge eller apotekspersonalet. Medicinen virker stadig og nedsætter indholdet af urinsyre. Hvis du bliver ved med at tage Duzallo, sådan som lægen har forklaret dig, vil dine anfald af urinsyreigt med tiden komme sjældnere. Din læge kan give dig anden medicin til at forebygge eller behandle symptomer på anfald af urinsyreigt. Lægen vil fortælle dig, hvor længe du skal tage disse andre lægemidler.
- hvis du har sygdomme i skjoldbruskkirtlen.

Udslæt og hudsymptomer

Alvorlige hududslæt (overfølsomhedssyndrom, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) har været indberettet ved brug af allopurinol. Udslættet kan omfatte sår i munden, svælg, næsen, kønsorganerne samt bindehindekatar (røde og hævede øjne). Disse alvorlige hududslæt kommer ofte efter influenzalignende symptomer, f.eks. feber, hovedpine, smerter i kroppen. Udslættet kan dække store dele af kroppen med blærer og afskalning af huden. Disse alvorlige hudreaktioner kan være hyppigere hos:

- personer af hankinesisk, thailandsk eller koreansk oprindelse.
- personer, der har problemer med nyrerne, og som tager denne medicin og et vanddrivende lægemiddel (et lægemiddel, der øger urinen) på samme tid.

Hvis du får udslæt eller nogen af disse hudsymptomer, skal du **stoppe med at tage denne medicin og kontakte lægen med det samme.**

Nyreproblemer

Duzallo kan forårsage alvorlige nyreproblemer (se afsnit 4). Før og under behandlingen med Duzallo vil lægen undersøge, hvor godt dine nyrer virker. Lægen kan overveje at stoppe behandlingen med Duzallo, hvis dine blodprøver viser ændringer i, hvordan dine nyrer virker, eller hvis du får symptomer på nyreproblemer. Lægen kan fortælle dig, hvornår du skal starte behandlingen med Duzallo igen, når din nyrefunktion er blevet bedre.

Børn og unge

Duzallo anbefales ikke til børn og unge under 18 år.

Brug af anden medicin sammen med Duzallo

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette skyldes, at Duzallo kan påvirke den måde, hvorpå anden medicin virker. Anden medicin kan også påvirke den måde, hvorpå Duzallo virker.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager et eller flere af følgende lægemidler:

- acetylsalicylsyre – for at lindre feber og smerter i doser over 325 mg pr. dag.
- medicin til behandling af forhøjet blodtryk, f.eks. ACE-hæmmere, vanddrivende tabletter (diuretika - medicin, der øger vandladningen) og calciumkanalblokkere, f.eks. amlodipin.
- medicin til behandling af forhøjet kolesterol, f.eks. simvastatin
- itraconazol – til behandling af svampeinfektioner
- amiodaron – til behandling af problemer med hjerterytmen
- valproinsyre, valpromid, phenytoin eller carbamazepin - til forebyggelse af krampeanfald, humørforstyrrelser og migræne.
- bupropion – til behandling af depression eller til hjælp med rygestop.
- sildenafil – til behandling af impotens (erektile dysfunktion).
- præventionsmidler – bruges til at forhindre graviditet, herunder orale præventionsmidler (såsom p-piller), injektioner, plastre og implantater
- kumarin-antikoagulanter – til forebyggelse og behandling af blodpropper.
- antibiotika, f.eks. ampicillin eller amoxicillin.
- medicin til behandling af aids/hiv, f.eks. didanosin, efavirenz.
- chlorpropamid – til behandling af diabetes.
- theophyllin – til behandling af vejrtrækningsproblemer.

- medicin til der nedsætter din immunrespons (immunundertrykkende præparater), f.eks. ciclosporin, azathioprin.
- vidarabin – til behandling af herpes eller skoldkopper.
- cytostatika (f.eks. cyclophosphamid, doxorubicin, bleomycin, procarbazin, alkylerende stoffer, mercaptopurin) – til behandling af cancer eller rheumatiske sygdomme.
- aluminiumhydroxid - til behandling af halsbrand og sure opstød (der skal være et mellemrum på mindst 3 timer mellem, at du tager de to lægemidler).

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller du er i tvivl), skal du kontakte lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Duzallo.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Du bør undgå at bruge Duzallo, hvis du er gravid. Spørg din læge til råds.

Duzallo anbefales ikke under amning, da allopurinol udskilles i modermælk.

Hormonelle præventionsmidler, herunder orale, injicerbare, transdermale og implanterbare former, er muligvis ikke pålidelige, når de anvendes samtidigt med Duzallo. Brug af alternative præventionsmidler bør overvejes. Spørg din læge til råds.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Duzallo kan forårsage døsighed, svimmelhed eller gøre dig usikker på benene. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever dette.

Duzallo indeholder lactose

Duzallo indeholder lactose (en slags sukker). Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter, skal du kontakte lægen, før du tager dette lægemiddel.

3. Sådan skal du tage Duzallo

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Valget af Duzallo-dosis afhænger af den allopurinol-dosis, som du i forvejen tager som separate tabletter; din læge afgør, hvilken dosis du skal have. Lægen vil fortælle dig, om det stadig er nødvendigt at tage ekstra doser af allopurinol.

Duzallo er en tablet, der indtages gennem munden. Den anbefalede dosis er 1 tablet én gang dagligt om morgenen.

Du må ikke tage mere end 1 tablet om dagen.

Slug tabletten hel sammen med vand og efter morgenmaden om morgenen. Drik masser af vand i løbet af dagen for at reducere risikoen for nyresten.

Hvis du har taget for meget Duzallo

Kontakt straks læge eller nærmeste skadestue, hvis du har taget mere af denne medicin, end du skal. Du kan få kvalme, kaste op, føle dig svimmel eller få diarré.

Hvis du har glemt at tage Duzallo

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Vent med at tage den næste dosis af Duzallo til næste morgen.

Hvis du holder op med at tage Duzallo

Du må ikke stoppe med at tage Duzallo uden at tale med lægen først. Det gælder også, selv om du får det bedre.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Nyreproblemer

Stop med at tage Duzallo, og gå straks til lægen, hvis du bemærker en eller flere af følgende bivirkninger, da de kan være tegn på et problem med nyrerne – du kan have behov for lægehjælp omgående.

Symptomerne kan omfatte:

Ikke almindelig – kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- smerter i siden (under dine ribben og over dit hofteben),
- kvalme,
- opkastning,
- ændringer i vandladning eller besvær med at lade vandet,
- træthed, utilpashed eller appetitløshed.

Overfølsomhed

Hvis får en overfølsomhedsreaktion (allergisk reaktion), **skal du stoppe med at tage Duzallo og straks gå til lægen.**

Symptomerne kan omfatte:

Ikke almindelig - kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- afskallende hud, bylder eller ømhed i læber og mund.
- meget sjældent kan symptomerne være pludselig hvæsende vejrtrækning, hjertebanken eller trykken for brystet og kollaps.
- feber, hududslæt, ledsmerter og unormale blod- og leverfunktionstests (disse kan være tegn på multiorgan-overfølsomhedsreaktion)

Sjælden – kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- potentielt livstruende udslæt (Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermisk nekrolyse), der i begyndelsen ses som røde, målskive-lignende pletter eller cirkulære områder, ofte med centrale vabler på tårnen. Andre tegn, som du bør være opmærksom på, er:
 - sår i munden, svælget, næsen, kønsorganerne samt bindehindekatar (røde og hævede øjne)
 - udredt forekomst af vabler og afskallende hud
 - influenza-lignende symptomer

Meget sjælden – kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer

- hævelse af læber, tunge, ansigt og svælg, synkebesvær, vejrtrækningsbesvær, kløende, rød og hævet hud/nældefeber (angioødem)

Duzallo kan påvirke dit blod, så du får blå mærker oftere end sædvanligt, eller du kan få ondt i halsen eller andre tegn på en infektion. Disse bivirkninger forekommer normalt hos personer med lever- eller nyreproblemer (agranulocytose).

Andre bivirkninger

Almindelig – kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- øget thyroidea (skjoldbruskkirtel)-stimulerende hormon i blodet,
- influenza,
- hovedpine,
- blodprøver, der viser forhøjet kreatinin (som kan være et tegn på nyreproblemer),
- halsbrand (sure opstød),

- hududslæt.

Ikke almindelig – kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- nyresten,
- nyreproblemer,
- hudreaktioner, herunder rødme, kløende hud, udslæt med hævelse (nældefeber) og hududslæt ved udsættelse for solskin,
- dehydrering (tab af for meget væske fra kroppen).
- Kvalme eller opkastning,
- diarré,
- unormale leverfunktionstests.

Sjælden – kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- leversygdom (hepatitis).

Meget sjælden – kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer

- smerter i brystet, langsom hjerterytme, højt blodtryk eller langsom puls,
- blodigt opkast (tilbagevendende hæmatemese), for meget fedt i afføringen (steatorré),
- betændelse i mundslimhinden (stomatitis), ændret afføringsmønster (ændrede tarmbevægelser),
- hårtab eller ændret hårfarve,
- unormal glucoseomsætning (diabetes; lægen vil måske måle sukkerniveauet i blodet for at kontrollere for dette),
- høje kolesterolniveauer i blodet (hyperlipidæmi),
- depression,
- koma,
- svækkelse, følelsesløshed, usikker balance, manglende evne til at bevæge muskler (paralyse) eller bevidsthedstab,
- ingen kontrol af muskelbevægelser (ataksi),
- snurrende, kildrende, prikkende eller brændende fornemmelse i huden (paræstesi),
- hovedpine, svimmelhed, dødsghed eller synsforstyrrelse,
- sløret syn (katarakt),
- ændret smagssans,
- blod i urinen (hæmaturi),
- mandlig infertilitet eller erektil dysfunktion (impotens),
- forstørrede bryster, både hos mænd og kvinder,
- ophobning af væske, som fører til hævelse (ødem), især i anklerne,
- muskelsmerter,
- smertefulde bylder på huden,
- nerveskader, der kan medføre følelsesløshed, smerter eller svaghed.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen eller blisterfolien efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsforhold.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Duzallo indeholder:

Aktive stoffer: allopurinol og lesinurad.

Hver Duzallo 300 mg / 200 mg filmoverttrukket tablet indeholder 300 mg allopurinol og 200 mg lesinurad.

Øvrige indholdsstoffer:

- tabletkerne: hydroxypropylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, lactosemonohydrat, crospovidon, magnesiumstearat
- filmovertæk: hypromellose, titandioxid (E171), triacetin, jernoxid gul (E172), jernoxid rød (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

Duzallo 300 mg/200 mg filmovertrukne tabletter er orange og let brunlige, aflange tabletter og er mærket med "LES200" og "ALO300" på den ene side.

Duzallo 300 mg / 200 mg tabletter fås i blisterpakninger med 10, 30 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
D-52078 Aachen
Tyskland

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

S.A. Grünenthal N.V.
Lenneke Marelaan 8
B-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
B-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
D-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
N-0164 Oslo
Tlf: + 47 22996054

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Österreich

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

España

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Tel: + 46 (0)86434060

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

United Kingdom

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.