

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Duzallo 200 mg/200 mg Filmtabletten

Duzallo 300 mg/200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Duzallo 200 mg/200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 200 mg Allopurinol und 200 mg Lesinurad.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 102,6 mg Lactose (als Monohydrat).

Duzallo 300 mg/200 mg Filmtabletten

Jede Filmtablette enthält 300 mg Allopurinol und 200 mg Lesinurad.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 128,3 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Duzallo 200 mg/200 mg Filmtabletten

Blassrosafarbene, längliche, 7 x 17 mm große Filmtabletten.

Auf der einen Seite der Filmtabletten ist „LES200“ und „ALO200“ eingraviert.

Duzallo 300 mg/200 mg Filmtabletten

Orangefarbene und leicht bräunliche, längliche, 8 x 19 mm große Filmtabletten.

Auf der einen Seite der Filmtabletten ist „LES200“ und „ALO300“ eingraviert.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Duzallo wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung einer Hyperurikämie bei Gichtpatienten, bei denen der Harnsäurezielwert im Serum mit einer adäquaten Dosis von Allopurinol allein nicht erreicht wurde.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Vor der Umstellung des Patienten auf Duzallo muss eine Dosistitration mit Allopurinol auf eine adäquate Dosis erfolgen.

Die Wahl der Dosisstärke von Duzallo ist von der als Einzeltablette eingenommenen Allopurinol-Dosis abhängig.

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich eine Tablette Duzallo (200 mg/200 mg oder 300 mg/200 mg). Dies entspricht auch der maximalen Tagesdosis von Duzallo (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, die aktuell mit einer Allopurinol-Dosis von mehr als 300 mg behandelt werden, können auf Duzallo 200 mg/200 mg oder Duzallo 300 mg/200 mg umgestellt werden und müssen zusätzliche Allopurinol-Dosen erhalten, um die vor der Umstellung eingenommene Gesamtdosis von Allopurinol abzudecken.

Die Patienten sollten angewiesen werden, ausreichend Flüssigkeit zu sich zu nehmen.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass eine Nichtbeachtung dieser Anweisungen das Risiko für das Auftreten renaler Ereignisse erhöhen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Der Zielwert der Serumharnsäure liegt unter 6 mg/dl (360 µmol/l). Bei Patienten mit Tophi oder anhaltenden Beschwerden liegt der Zielwert unter 5 mg/dl (300 µmol/l). Die Bestimmung der Harnsäure im Serum kann nach 4 Wochen erfolgen, um eventuell durch eine Anpassung der Behandlung den Harnsäurezielwert im Serum zu erreichen. Eine Gichtanfallprophylaxe ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Es ist keine altersbedingte Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Allerdings ist bei älteren Patienten eine Nierenfunktionsstörung wahrscheinlicher (siehe Dosierungsempfehlungen bei Nierenfunktionsstörungen). Bei Patienten mit sehr hohem Alter (≥ 75 Jahre) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor.

Nierenfunktionsstörungen

Duzallo ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CrCl unter 30 ml/min), terminaler Niereninsuffizienz, sowie bei dialysepflichtigen oder nierentransplantierten Patienten kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Aufgrund seines Wirkmechanismus ist Lesinurad bei diesen Patienten möglicherweise nicht wirksam (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit einer CrCl von 30 bis unter 45 ml/min ist Duzallo mit Vorsicht anzuwenden (die Erfahrungen mit Lesinurad bei Patienten mit einer geschätzten CrCl [eCrCl] unter 45 ml/min sind begrenzt).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Duzallo wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht, sodass für diese Patienten keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden können.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Duzallo bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Duzallo sollte morgens mit einer Mahlzeit und Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Tumorlyse-Syndrom oder Lesch-Nyhan-Syndrom.

Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (CrCl unter 30 ml/min), terminaler Niereninsuffizienz, nierentransplantierte oder dialysepflichtige Patienten (siehe Abschnitt 4.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen

Duzallo wird bei Patienten mit instabiler Angina pectoris, Herzinsuffizienz New York Heart Association (NYHA) Klasse III oder IV, unkontrollierter Hypertonie oder mit einem vor Kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt, Schlaganfall oder einer tiefen Venenthrombose innerhalb der letzten 12 Monate aufgrund unzureichender Daten zu Lesinurad nicht empfohlen. Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen in einem stabilen Zustand muss das Nutzen-Risiko-Verhältnis für jeden einzelnen Patienten unter Berücksichtigung der Vorteile einer Senkung der Harnsäurewerte gegenüber einer möglichen Zunahme des kardialen Risikos laufend bewertet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Renale Nebenwirkungen

Die Behandlung mit Lesinurad 200 mg in Kombination mit Allopurinol ging mit einem vermehrten Auftreten erhöhter Serumkreatininwerte einher, die mit einer gesteigerten renalen Harnsäureausscheidung zusammenhängen. Nach Einleitung der Therapie mit Duzallo können die Nierenfunktion betreffende Nebenwirkungen auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Die Nierenfunktion sollte vor Beginn der Therapie mit Duzallo untersucht und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden (z. B. 4-mal pro Jahr), basierend auf klinischen Gesichtspunkten wie Nierenfunktion zu Behandlungsbeginn, Volumenmangel, Begleiterkrankungen oder Begleitmedikamenten. Patienten, bei denen der Serumkreatininanstieg mehr als das 1,5-fache des Wertes vor der Behandlung beträgt, sollten engmaschig kontrolliert werden. Die Behandlung mit Duzallo sollte unterbrochen werden, wenn das Serumkreatinin um mehr als das 2-fache gegenüber dem Wert vor der Behandlung erhöht ist oder im Falle eines absoluten Serumkreatininwerts von mehr als 4,0 mg/dl. Bei Patienten, die über Symptome berichten, die auf eine akute Harnsäure-Nephropathie hindeuten, einschließlich Flankenschmerz, Übelkeit oder Erbrechen, muss die Behandlung unterbrochen und der Serumkreatininwert unverzüglich bestimmt werden. Ohne eine andere Erklärung für die auffälligen Serumkreatininwerte sollte die Behandlung mit Duzallo nicht wieder aufgenommen werden.

Auswirkungen des CYP2C9-Genotyps

Patienten, die als langsame CYP2C9-Metabolisierer bekannt sind, sollten mit Vorsicht behandelt werden, da das potenzielle Risiko für renale Nebenwirkungen durch Lesinurad erhöht sein kann (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Überempfindlichkeitssyndrom, Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN)

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol können sich auf viele verschiedene Weisen äußern, einschließlich makulopapulöses Exanthem, Überempfindlichkeitssyndrom (auch als DRESS bekannt) und SJS/TEN. Eine erneute Behandlung sollte bei Patienten mit Überempfindlichkeitssyndrom und SJS/TEN nicht erfolgen. Corticosteroide können bei der Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut hilfreich sein.

Duzallo und alle zusätzlichen Dosen von Allopurinol müssen beim ersten Auftreten von Allopurinol-induzierten Hautausschlägen oder anderen Anzeichen, die auf eine allergische Reaktion hinweisen, sofort abgesetzt werden. Bei Bedarf sind medizinische Maßnahmen zu ergreifen.

Überempfindlichkeitsreaktionen auf Allopurinol können bei Patienten mit verringerter Nierenfunktion, die Diuretika (insbesondere Thiazide) und Duzallo gleichzeitig erhalten, vermehrt auftreten (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

HLA-B*5801-Allel

Das HLA-B*5801-Allel ist nachweislich mit dem Risiko verbunden, ein Allopurinol-assoziiertes Überempfindlichkeitssyndrom oder SJS/TEN zu entwickeln. Die Häufigkeit des Vorkommens des Allels HLA-B*5801 variiert stark zwischen verschiedenen ethnischen Bevölkerungsgruppen: bis zu 20 % in der Population der Han-Chinesen, 8-15 % bei den Thai, etwa 12 % in der Population der Koreaner und 1-2 % der Menschen japanischer oder europäischer Abstammung. Ein Screening auf HLA-B*5801 sollte vor Beginn einer Behandlung mit Allopurinol bei Patientensubgruppen mit bekannter hoher Prävalenz dieses Allels erwogen werden. Eine chronische Nierenerkrankung kann das Risiko bei diesen Patienten noch weiter erhöhen. Falls bei Patienten, die von Han-Chinesen, Thai oder Koreanern abstammen, keine Möglichkeit zur Genotypisierung hinsichtlich HLA-B*5801 besteht, sollte der Nutzen vor Beginn der Therapie sorgfältig abgewogen werden und die möglichen höheren Risiken übersteigen. Bei anderen Patientenpopulationen wurde die Genotypisierung nicht etabliert. Wenn bei einem Patienten bekannt ist, dass er Träger eines HLA-B*5801-Allels ist, insbesondere bei Abstammung von Han-Chinesen, Thai oder Koreanern, sollte Allopurinol nur angewendet werden, wenn keine sinnvollen therapeutischen Alternativen zur Verfügung stehen und der Nutzen die Risiken übersteigt. Es ist dann eine besondere Überwachung des Patienten hinsichtlich der Ausbildung eines Überempfindlichkeitssyndroms oder SJS/TEN erforderlich und der Patient ist darüber zu informieren, die Therapie bei den ersten Anzeichen von entsprechenden Symptomen sofort abzubrechen.

SJS/TEN kann auch bei Patienten auftreten, die negativ für HLA-B*5801 sind, unabhängig von ihrer ethnischen Herkunft.

Akute Gichtanfälle

Nach Beginn der Therapie mit Duzallo können Gichtanfälle auftreten. Dies beruht auf der Senkung des Harnsäurespiegels im Serum, die zu einer Mobilisierung von Harnsäure aus Gewebedepots führt. Eine Gichtanfallprophylaxe ist in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Duzallo muss wegen eines Gichtanfalls nicht abgesetzt werden. Der Gichtanfall sollte begleitend und auf den einzelnen Patienten abgestimmt behandelt werden. Eine kontinuierliche Behandlung mit Duzallo senkt die Häufigkeit von Gichtanfällen.

Ablagerung von Harnsäuresteinen

Eine angemessene Therapie mit Allopurinol führt zur Auflösung von großen Harnsäuresteinen im Nierenbecken, die sich mit geringer Wahrscheinlichkeit im Harnleiter ablagern können.

Schilddrüsenerkrankungen

Bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Allopurinol in einer offenen Langzeit-Verlängerungsstudie (5,8 %) wurden erhöhte TSH-Werte ($> 5,5 \mu\text{IE/ml}$) beobachtet. Bei der Anwendung von Allopurinol bei Patienten mit veränderter Schilddrüsenfunktion ist Vorsicht geboten.

Klinisch relevante Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

CYP3A-Substrate

Lesinurad ist ein schwacher bis mäßiger CYP3A-Induktor (siehe Abschnitt 4.5). Mit einem induzierenden Effekt von Lesinurad sollte nach 2 bis 3 Wochen einer kontinuierlichen gleichzeitigen Anwendung von Duzallo gerechnet werden. Eine zusätzliche Kontrolle der Blutfette und des Blutdrucks wird bei Patienten empfohlen, die sensitive CYP3A-Substrate wie lipidsenkende Arzneimittel (zum Beispiel Lovastatin oder Simvastatin) oder blutdrucksenkende Arzneimittel (zum Beispiel Amlodipin, Felodipin oder Nisoldipin) einnehmen, da deren Wirksamkeit herabgesetzt sein kann (siehe Abschnitt 4.5).

Hormonelle Kontrazeptiva

Hormonelle Kontrazeptiva, einschließlich oraler, injizierbarer, transdermaler und implantierbarer Darreichungsformen, sind bei gleichzeitiger Einnahme von Duzallo möglicherweise nicht zuverlässig. Bei Einnahme von Duzallo sollten Frauen im gebärfähigen Alter zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung treffen und sich nicht allein auf hormonelle Verhütungsmethoden verlassen (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Lactoseintoleranz

Duzallo enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen mit:

Salicylaten und nichtselektiven Urikosurika wie Probenecid

Salicylate in Dosen von über 325 mg pro Tag können die harnsäuresenkende Aktivität von Lesinurad im Serum verringern und sollten nicht zusammen mit Duzallo angewendet werden. Es gelten keine Einschränkungen für Salicylat-Dosen von 325 mg pro Tag oder weniger (d. h. zur kardiovaskulären Protektion).

Eine gleichbleibende Senkung der Serumharnsäure wurde bei Patienten beobachtet, die in placebokontrollierten klinischen Studien niedrig dosierte Acetylsalicylsäure in Kombination mit Allopurinol oder Febuxostat erhielten.

Oxipurinol, der Hauptmetabolit von Allopurinol mit eigener therapeutischer Wirksamkeit, wird über die Nieren in ähnlicher Weise wie Harnsäure ausgeschieden.

Daher können Arzneimittel mit bekannter nichtselektiver urikosurischer Wirkung wie Probenecid oder hohe Dosen von Salicylaten die Ausscheidung von Oxipurinol beschleunigen. Dies kann die therapeutische Wirksamkeit von Duzallo, das den Wirkstoff Allopurinol enthält, herabsetzen, aber die Bedeutung dieser Wechselwirkung ist von Fall zu Fall zu bewerten.

Ampicillin/Amoxicillin

Bei Patienten, die Ampicillin oder Amoxicillin gleichzeitig mit Allopurinol erhielten, wurde häufiger über Hautausschlag berichtet als bei Patienten, die diese Arzneimittel nicht zusammen erhielten. Die Ursache dieses berichteten Zusammenhangs ist nicht bekannt. Es wird jedoch empfohlen, bei Patienten, die Duzallo erhalten, das den Wirkstoff Allopurinol enthält, eine Alternative zu Ampicillin oder Amoxicillin anzuwenden, falls verfügbar.

Didanosin

Bei gesunden Probanden und HIV-Patienten, die Didanosin erhielten, waren die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die AUC (Fläche unter der Kurve)-Werte bei gleichzeitiger Behandlung mit Allopurinol (300 mg täglich) nahezu verdoppelt, ohne dass die terminale Halbwertszeit beeinflusst wurde. Die gleichzeitige Gabe dieser 2 Wirkstoffe wird generell nicht empfohlen. Falls eine gleichzeitige Anwendung unvermeidbar ist, kann eine Dosisreduktion von Didanosin erforderlich sein und die Patienten müssen engmaschig überwacht werden.

Epoxidhydrolase-Inhibitoren (z. B. Valproinsäure, Valpromid)

Inhibitoren der mikrosomalen Epoxidhydrolase (mEH, z. B. Valproinsäure, Valpromid) können sich auf den Lesinurad-Metabolismus auswirken. Duzallo sollte nicht zusammen mit mEH-Inhibitoren angewendet werden.

Zu beachtende gleichzeitige Anwendung:

Diuretika

Bei Gabe von Allopurinol zusammen mit Diuretika, insbesondere Thiaziden, wurde vor allem bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung über ein erhöhtes Überempfindlichkeitsrisiko berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Allopurinol und ACE-Hemmern kann das Überempfindlichkeitsrisiko vor allem bei vorbestehender Nierenfunktionsstörung erhöhen.

6-Mercaptopurin und Azathioprin

Die Serumkonzentrationen von 6-Mercaptopurin und Azathioprin können toxische Werte erreichen, sofern keine Dosisreduktion erfolgt. Patienten, die Duzallo, das den Wirkstoff Allopurinol enthält, und 6-Mercaptopurin oder Azathioprin einnehmen, müssen die Dosis von 6-Mercaptopurin oder Azathioprin auf 25 % der beabsichtigten Dosis reduzieren. Die Patienten müssen engmaschig auf therapeutisches Ansprechen und Auftreten von Toxizität überwacht werden.

Zytostatika

Bei Gabe von Allopurinol und Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Bleomycin, Procarbazin, Alkylanzien) treten Blutdyskrasien häufiger auf als bei Einzelgabe der Wirkstoffe. Daher sind in regelmäßigen Abständen Blutbildkontrollen durchzuführen.

Vidarabine (Adeninarabinosid)

Es gibt Hinweise, dass die Plasmahalbwertszeit von Adeninarabinosid in Gegenwart von Allopurinol verlängert ist. Deshalb ist bei gleichzeitiger Anwendung dieser zwei Wirkstoffe besondere Aufmerksamkeit erforderlich, um vermehrt auftretende toxische Wirkungen zu erkennen.

CYP3A-Substrate

Eine leichte bis moderate CYP3A-Induktion durch Lesinurad kann zu einer Verringerung der Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln führen, die sensitive CYP3A-Substrate sind. In Studien zu Wechselwirkungen an gesunden Probanden mit Lesinurad und CYP3A-Substraten verringerte Lesinurad die Plasmakonzentrationen von Sildenafil und Amlodipin. Es könnten Wechselwirkungen zwischen HMG-CoA-Reduktasehemmern, die sensitive CYP3A-Substrate sind, und Lesinurad bestehen. In klinischen Zulassungsstudien war bei einer Behandlung mit Lesinurad 200 mg in Kombination mit einem Xanthinoxidase-Inhibitor bei einem größeren Anteil von Patienten unter lipid- oder blutdrucksenkenden Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate waren, eine Umstellung der Begleitmedikation erforderlich als bei Patienten unter Placebo in Kombination mit einem Xanthinoxidase-Inhibitor (35 % bzw. 28 %). Die Möglichkeit einer verringerten Wirksamkeit von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die CYP3A-Substrate sind, sollte berücksichtigt und deren Wirksamkeit (z. B. Blutdruck und Cholesterinwerte) überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ciclosporin

Allopurinol kann die Plasmakonzentration von gleichzeitig angewendetem Ciclosporin erhöhen. Die Möglichkeit eines häufigeren Auftretens von Ciclosporin-spezifischen Nebenwirkungen ist zu berücksichtigen. Die leichte bis moderate CYP3A-Induktion durch gleichzeitig angewendetes Lesinurad kann diesen Effekt möglicherweise reduzieren oder sogar umkehren. Es liegen jedoch keine Daten vor.

Bei transplantierten Patienten sind insbesondere bei Einleitung oder Absetzen der Behandlung mit Duzallo häufige Bestimmungen des Ciclosporinspiegels und gegebenenfalls eine Anpassung der Ciclosporin-Dosis erforderlich.

Hormonelle Kontrazeptiva

Lesinurad ist ein schwacher bis moderater CYP3A-Induktor und kann daher zu einer Verringerung der Plasmakonzentration einiger hormoneller Kontrazeptiva führen und somit deren empfängnisverhütende Wirkung beeinträchtigen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

CYP2B6-Substrate

Basierend auf *In-vitro*-Daten kann Lesinurad ein schwacher CYP2B6-Induktor sein, allerdings wurde diese Wechselwirkung klinisch nicht untersucht. Daher wird empfohlen, dass Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Lesinurad auf eine reduzierte Wirksamkeit von CYP2B6-Substraten (z. B. Bupropion, Efavirenz) überwacht werden.

Basierend auf den Ergebnissen von Studien zu Wechselwirkungen an gesunden Probanden oder Gichtpatienten weist Lesinurad keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit NSARs (Naproxen und Indometacin) oder Colchicin auf.

Theophyllin

Es wurde über eine Hemmung der Metabolisierung von Theophyllin durch Allopurinol berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist möglicherweise durch die Beteiligung der Xanthinoxidase an der Biotransformation von Theophyllin beim Menschen zu erklären. Bei Patienten, die mit Duzallo behandelt werden, sollten die Theophyllinspiegel überwacht werden.

Chlorpropamid

Bei gleichzeitiger Gabe von Duzallo, das den Wirkstoff Allopurinol enthält, und Chlorpropamid besteht bei eingeschränkter Nierenfunktion ein erhöhtes Risiko für eine verlängerte hypoglykämische Aktivität.

CYP2C9-Inhibitoren und -Induktoren

Bei gleichzeitiger Gabe von CYP2C9-Inhibitoren erhöht sich die Lesinurad-Exposition. Fluconazol, ein moderater CYP2C9-Inhibitor, erhöhte die AUC (56 %) und $C_{\max}$ (38 %) von Lesinurad sowie die unverändert ausgeschiedene Lesinurad-Menge im Urin. Für andere moderate CYP2C9-Inhibitoren, z. B. Amiodaron, sind ähnlich stark ausgeprägte Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lesinurad zu erwarten. Daher wird empfohlen, Duzallo bei Patienten, die moderate CYP2C9-Inhibitoren einnehmen, mit Vorsicht anzuwenden. Eine Verringerung der Lesinurad-Exposition ist bei gleichzeitiger Gabe von CYP2C9-Induktoren (z. B. Carbamazepin, einem moderaten CYP2C9-Induktor) zu erwarten. Bei gleichzeitiger Gabe von Duzallo mit einem CYP2C9-Induktor muss eine Überwachung auf verminderte Wirksamkeit erfolgen.

Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ

Unter experimentellen Bedingungen wurde eine Wechselwirkung zwischen Allopurinol und Cumarinen beobachtet. Die klinische Relevanz ist unklar. Wenn ein Patient unter oralen Antikoagulanzen Duzallo erhält, ist eine mögliche Wechselwirkung zu berücksichtigen. Alle Patienten, die Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ erhalten, müssen sorgfältig überwacht werden.

Aluminiumhydroxid

Allopurinol-haltige Arzneimittel können bei gleichzeitiger Einnahme von Aluminiumhydroxid eine abgeschwächte Wirkung haben. Zwischen der Einnahme dieser Arzneimittel sollten mindestens 3 Stunden liegen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung bei schwangeren Frauen liegen für Lesinurad keine und für Allopurinol nur sehr begrenzte Erfahrungen vor.

Tierexperimentelle Studien mit Lesinurad ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen.

Studien mit Allopurinol sind in Bezug auf die Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Duzallo während der Schwangerschaft vermieden werden. Bei Einnahme von Duzallo sollten sich Frauen im gebärfähigen Alter nicht allein auf hormonelle Verhütungsmethoden (einschließlich oraler, injizierbarer, transdermaler und implantierbarer Darreichungsformen) verlassen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Stillzeit

Allopurinol und sein Metabolit Oxipurinol gehen in die Muttermilch über. Während der Stillzeit wird Duzallo nicht empfohlen.

Fertilität

Die Auswirkungen von Lesinurad und Allopurinol auf die Fertilität beim Menschen wurden nicht untersucht.

Bei männlichen und weiblichen Ratten wurden unter Lesinurad keine Auswirkungen auf Paarung oder Fertilität festgestellt.

Reproduktionsstudien mit Allopurinol wurden an Ratten und Kaninchen mit bis zu zwanzigfachen Dosen der üblichen Dosis beim Menschen durchgeführt und ergaben keine eingeschränkte Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lesinurad hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Da jedoch bei Patienten unter der Behandlung mit Allopurinol über Nebenwirkungen wie Somnolenz, Schwindel und Ataxie berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8), sollten Patienten vor dem Führen eines Fahrzeugs, dem Bedienen von Maschinen oder der Teilnahme an gefährlichen Aktivitäten Vorsicht walten lassen, bis sie sich ausreichend sicher sind, dass Duzallo ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen nicht beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Lesinurad 200 mg wurde in klinischen Phase-3-Studien zur Kombinationstherapie (einschließlich Verlängerungsstudien) untersucht. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Lesinurad 200 mg waren Grippe, gastroösophageale Refluxkrankheit, Kopfschmerzen und erhöhter Kreatininwert im Blut. Die schwerwiegenden Nebenwirkungen Niereninsuffizienz, Nierenfunktionsstörung und Nephrolithiasis traten gelegentlich auf (weniger als 1 von 100 Patienten, siehe Tabelle 1). In klinischen Studien waren die meisten Nebenwirkungen von leichter oder mäßiger Intensität und gingen bei fortgesetzter Behandlung mit Lesinurad wieder zurück. Die häufigste Nebenwirkung, die zu einem Behandlungsabbruch von Lesinurad führte, war ein erhöhter Kreatininwert im Blut (Häufigkeit 0,8 %).

Nebenwirkungen von Allopurinol können in ihrer Häufigkeit je nach der angewendeten Dosis oder bei Gabe in Kombination mit anderen Arzneimitteln variieren.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden gemäß Häufigkeit und Systemorganklasse klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

In Tabelle 1 sind Nebenwirkungen aufgelistet, die in klinischen Studien bei Patienten unter Lesinurad 200 mg einmal täglich in Kombination mit Allopurinol festgestellt wurden, und jene Nebenwirkungen, die unter Allopurinol allein bekannt sind.

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Systemorganklasse und Häufigkeit

System- organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Grippe			Furunkel
<i>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>				Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>				Agranulozytose*, aplastische Anämie*, Thrombozytopenie*
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		Überempfindlichkeit**		
<i>Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen</i>		Dehydratation		Diabetes mellitus, Hyperlipidämie
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>				Depression
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen			Koma, Paralyse, Ataxie, Neuropathie, Parästhesie, Benommenheit/Somnolenz, Geschmacksstörung
<i>Augen- erkrankungen</i>				Katarakt, Sehstörungen (Sehchwäche und Verschwommensehen), Makulopathie
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>				Vertigo
<i>Herz- erkrankungen</i>				Angina pectoris, Bradykardie
<i>Gefäß- erkrankungen</i>				Hypertonie
<i>Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts</i>	Gastro- ösophageale Refluxkrankheit	Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö		Rezidivierende Hämatemesis, Steatorrhö, Stomatitis, veränderte Stuhlfrequenz
<i>Leber- und Gallen- erkrankungen</i>		Auffällige Leberfunktionstests	Hepatitis	

System- organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes</i>	Hautausschlag			Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse, Angioödem, Arzneimittlexanthem, Alopezie, Veränderungen der Haarfarbe
<i>Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</i>				Myalgie
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Niereninsuffizienz***, Nierenfunktionsstörung, Nephrolithiasis	Urolithiasis	Hämaturie, Azotämie
<i>Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse</i>				Männliche Infertilität, erektile Dysfunktion, Gynäkomastie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verab-reichungsort</i>				Ödem, allgemeines Unwohlsein, Asthenie
<i>Untersuchungen</i>	Erhöhtes Thyreotropin im Blut****, erhöhter Kreatininwert im Blut			

* Es gab sehr seltene Meldungen von Thrombozytopenie, Agranulozytose und aplastischer Anämie, insbesondere bei Personen mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörung

** Photodermatitis, Photosensibilitätsreaktion, allergische Dermatitis, Pruritus und Urtikaria

*** Schließt folgende Bezeichnungen ein: Niereninsuffizienz, chronische Niereninsuffizienz und akute Niereninsuffizienz

**** Das Auftreten von erhöhtem Thyreotropin (TSH) war in den relevanten Studien nicht mit Meldungen zu Auswirkungen auf die Konzentration von freiem T4 oder zu TSH-Spiegeln verbunden, die auf eine subklinische Hypothyreose hinweisen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Renale Nebenwirkungen

Duzallo, das Lesinurad als Wirkstoff enthält, führt zu einer Zunahme der renalen Harnsäureausscheidung, was einen vorübergehenden Anstieg des Serumkreatinins, renale Nebenwirkungen und Nierensteine zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 5.1).

Kardiovaskuläre Sicherheit

In den randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien zur Kombinationstherapie (CLEAR1 und CLEAR2) wurde keine Zunahme der Inzidenz bestätigter schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) beobachtet (siehe Abschnitt 5.1).

Überempfindlichkeit

Selten wurden im Rahmen des klinischen Programms unter Lesinurad Fälle von Überempfindlichkeit (Photodermatose, Photosensibilitätsreaktion, allergische Dermatitis, Pruritus und Urtikaria) berichtet. Keiner von diesen war schwerwiegend oder erforderte eine Klinikeinweisung.

Erkrankungen des Immunsystems

Überempfindlichkeitsreaktionen können sich als Fieber, Hautreaktionen, Schüttelfrost und Arthralgie äußern.

Eine verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion mit Multiorgan-Beteiligung (bekannt als Überempfindlichkeitssyndrom oder DRESS) mit Fieber, Hautausschlag, Vaskulitis, Lymphadenopathie, Pseudolymphom, Arthralgie, Leukopenie, Eosinophilie, Hepatosplenomegalie, auffälligen Leberfunktionstests und Vanishing Bile Duct Syndrome (Schädigung und Verlust der intrahepatischen Gallengänge) kann in verschiedenen Ausprägungen vorkommen. Andere Organe können ebenfalls betroffen sein (z. B. Leber, Lunge, Nieren, Pankreas, Myokard und Kolon). Wenn solche Reaktionen zu irgendeinem Zeitpunkt der Behandlung auftreten, muss Lesinurad sofort und dauerhaft abgesetzt werden.

Eine erneute Behandlung sollte bei Patienten mit Überempfindlichkeitssyndrom nicht erfolgen. Wenn generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen aufgetreten sind, lagen üblicherweise Erkrankungen der Niere und/oder Leber vor, insbesondere bei tödlichem Ausgang.

Hautreaktionen

Hautreaktionen sind die häufigsten Reaktionen und können zu jedem Zeitpunkt der Behandlung auftreten. Sie können pruriginös, makulopapulös, manchmal schuppenartig, manchmal Purpura-ähnlich und selten exfoliativ, z. B. SJS/TEN, sein. Das höchste Risiko für SJS und TEN oder andere schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktionen besteht innerhalb der ersten Behandlungswochen. Eine erneute Behandlung sollte bei Patienten mit SJS/TEN nicht erfolgen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Lesinurad

Es gibt keine spezifische Behandlung bei einer Überdosierung und die Symptome einer Überdosierung sind nicht bekannt.

Allopurinol

Nach Angaben in der Literatur traten bei einem Patienten nach Einnahme einer Einzeldosis von 20 g Allopurinol Symptome wie Übelkeit, Erbrechen, Durchfall und Schwindel auf. Bei einem anderen Patienten hatte die Einnahme von 22,5 g Allopurinol keine unerwünschten Reaktionen zur Folge. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Bei Verdacht auf eine Überdosis sollten die Patienten mit symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen einschließlich einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr behandelt werden. Insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von Azathioprin oder 6-Mercaptopurin sind resorptionsmindernde bzw.

eliminationsbeschleunigende Maßnahmen, z. B. Hämodialyse, angezeigt (eine Hämodialyse kann bei Patienten mit schwerer Nieren- oder Leberfunktionsstörung in Betracht gezogen werden).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gichtmittel, Urikostatika
ATC-Code: M04AA51

Wirkmechanismus

Duzallo enthält Lesinurad und Allopurinol, zwei antihyperurikämische Wirkstoffe mit komplementären Wirkmechanismen.

Lesinurad ist ein selektiver Hemmer der Harnsäure-Rückresorption, der den Harnsäuretransporter URAT1 hemmt. URAT1 ist für den Großteil der Rückresorption von gefilterter Harnsäure aus dem renalen Tubuluslumen verantwortlich. Durch die Hemmung von URAT1 erhöht Lesinurad die Harnsäureausscheidung und verringert somit den Harnsäurespiegel im Serum. Lesinurad hemmt außerdem OAT4, einen Harnsäuretransporter, der an der Diuretika-induzierten Hyperurikämie beteiligt ist.

In Kombination mit einem Xanthinoxidase-Inhibitor erhöht Lesinurad die Harnsäureausscheidung und vermindert die Harnsäureproduktion, wodurch eine stärkere Senkung des Harnsäurespiegels im Serum erreicht wird.

Allopurinol ist ein Xanthinoxidase-Inhibitor. Allopurinol und sein Hauptmetabolit Oxipurinol senken den Harnsäurespiegel im Plasma und Urin durch Hemmung von Xanthinoxidase, des Enzyms, das die Oxidation von Hypoxanthin zu Xanthin und von Xanthin zu Harnsäure katalysiert. Zusätzlich zur Hemmung des Purinabbaus kann bei einigen, aber nicht allen hyperurikämischen Patienten die De-novo-Purinbiosynthese durch Feedback-Hemmung der Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase unterdrückt werden. Andere Metaboliten von Allopurinol sind Allopurinol-Ribosid und Oxipurinol-7-Ribosid.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Lesinurad 200 mg einmal täglich wurde in 2 multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studien (CLEAR1 und CLEAR2) mit 812 erwachsenen Patienten (von denen 11 % ältere Patienten ≥ 65 Jahre waren) mit Hyperurikämie und Gicht in Kombination mit Allopurinol untersucht. Die Studiendauer betrug bei beiden Studien 12 Monate. Während der ersten 5 Monate der Behandlung mit Lesinurad erhielten die Patienten eine Gichtanfallsprophylaxe mit Colchicin oder NSAR.

Duzallo bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen

In CLEAR1 und CLEAR2 wurden Gichtpatienten eingeschlossen, die mindestens 300 mg Allopurinol (oder 200 mg bei mittelschwerer Nierenfunktionsstörung) in stabiler Dosis einnahmen, Harnsäurewerte im Serum über 6,5 mg/dl aufwiesen und über mindestens 2 Gichtanfälle in den vorhergehenden 12 Monaten berichteten. In beiden Studien zusammengenommen wiesen 61 % der Patienten zu Studienbeginn leichte oder mittelschwere Nierenfunktionsstörungen auf, 19 % hatten Tophi. Die Patienten nahmen ihre Allopurinol-Dosis weiter ein und wurden im Verhältnis 1:1:1 auf Lesinurad 200 mg, Lesinurad 400 mg oder Placebo einmal täglich randomisiert.

Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war sowohl in CLEAR1 als auch in CLEAR2 der Anteil der Patienten, bei denen bis Monat 6 ein Harnsäurezielwert im Serum von unter 6 mg/dl erreicht wurde. In beiden Studien wurde bei signifikant mehr Patienten, die mit Lesinurad 200 mg in Kombination mit Allopurinol ≥ 300 mg/Tag (≥ 200 mg/Tag bei Patienten mit mittelschwerer

Nierenfunktionsstörung) behandelt wurden, bis Monat 6 und Monat 12 der Harnsäurezielwert im Serum von unter 6 mg/dl erreicht als bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Allopurinol erhielten (siehe Tabelle 3).

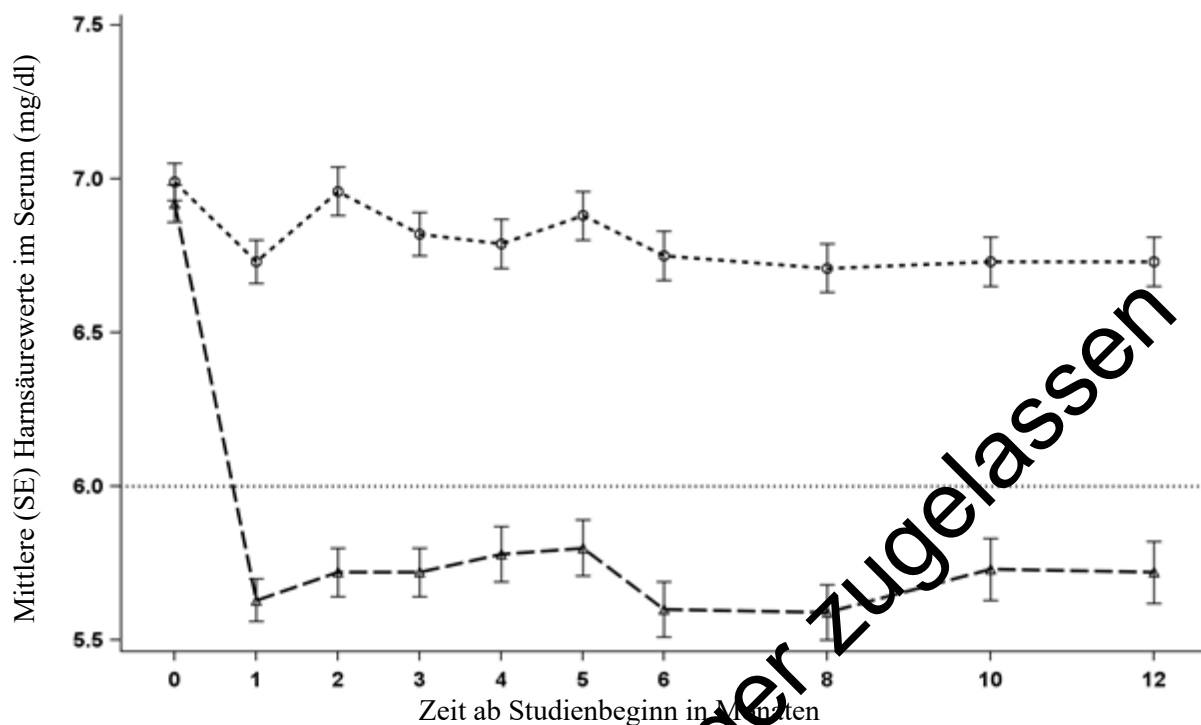
Ein stabiles anhaltendes Ansprechen wurde bei einem größeren Anteil von Patienten nachgewiesen, die Lesinurad 200 mg in Kombination mit Allopurinol erhielten und den Harnsäurezielwert im Serum bei jedem Termin in 3 aufeinander folgenden Monaten (Monat 4, 5 und 6) aufwiesen, als bei Patienten, die Placebo in Kombination mit Allopurinol erhielten (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Anteil der Patienten, bei denen unter Lesinurad in Kombination mit Allopurinol Harnsäurezielwerte im Serum (< 6 mg/dl) erzielt wurden – gepoolte Daten der Studien CLEAR1 und CLEAR2

	Anteil der Patienten, bei denen der Harnsäurezielwert im Serum (< 6,0 mg/dl) erreicht wurden (%)		Differenz zwischen Anteilen (95 %-KI)
Zeitpunkt	Placebo + Allopurinol n = 407	Lesinurad 200 mg + Allopurinol n = 405	Lesinurad 200 mg vs. Placebo
Monate 4, 5, 6	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21, 0,32)
Monat 6	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23, 0,36)
Monat 12	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18, 0,31)

Lesinurad in Kombination mit Allopurinol führte im Vergleich zu Placebo zu einer Senkung der mittleren Harnsäurewerte im Serum, die bei den Patienten, die die Behandlung fortsetzten, langfristig anhielt (siehe Abbildung 1).

Abbildung 1: Mittlere Harnsäurewerte im Serum in gepoolten klinischen Studien mit Lesinurad in Kombination mit Allopurinol bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen (Harnsäurewerte im Serum ≥ 6 mg/dl) auf Allopurinol allein



Behandlungsgruppe: --o-- Placebo + Allopurinol --Δ-- Lesinurad 200 mg + Allopurinol

In beiden Studien wurden bei einem größeren Anteil von Patienten, die Lesinurad 200 mg in Kombination mit Allopurinol erhielten, im Vergleich zu Patienten unter Placebo in Kombination mit Allopurinol bis Monat 6 Harnsäurewerte im Serum unter 5 mg/dl erzielt (CLEAR1: 29 % im Vergleich zu 10 %, CLEAR2: 35 % im Vergleich zu 5 %).

Primärer Endpunkt bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung

In Übereinstimmung mit der Gesamtpopulation lag der Anteil der Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (eCrCl 30-89 ml/min), bei denen bis Monat 6 die Harnsäurezielwerte im Serum erzielt wurden, unter Lesinurad 200 mg bei 56 % im Vergleich zu 29 % unter Placebo, wenn Allopurinol in Dosen von 200 mg bis 900 mg hinzugefügt wurde.

Klinische Endpunkte – behandlungsbedürftige Gichtanfälle

Die Rate von Gichtanfällen, die eine Behandlung erforderlich machten, war in den letzten 6 Monaten der randomisierten Studien (nach Absetzen der Gichtanfallprophylaxe) niedrig und vergleichbar mit Placebo, mit Medianwerten von null. In unkontrollierten langfristigen Verlängerungsstudien nahm die Rate behandlungsbedürftiger Gichtanfälle bei 60 % der Probanden, die in die Verlängerungsstudien aufgenommen wurden und die Behandlung mit Lesinurad 200 mg in Kombination mit Allopurinol oder Febuxostat bis zu einem weiteren Jahr fortsetzten, weiter ab.

Klinische Ergebnisse – gleichzeitige Anwendung von Thiaziden

Bei Patienten, die in placebokontrollierten klinischen Studien Thiaziddiuretika in Kombination mit Allopurinol erhielten, wurde eine durchgängige Senkung der Serumharnsäure beobachtet.

Klinische Ergebnisse – renale Nebenwirkungen

In zwei 12-monatigen, placebokontrollierten Studien mit Lesinurad in Kombination mit Allopurinol im Vergleich zu Allopurinol alleine (Placebo) kam es bei 4,4 % der Patienten unter Lesinurad 200 mg und 2,2 % der Patienten unter Placebo zu einem Anstieg des Serumkreatinins um das 1,5- bis 2-fache gegenüber dem Ausgangswert. Bei 1,5 % der Patienten unter Lesinurad 200 mg und 0 % der Patienten unter Placebo kam es zu einem Anstieg des Serumkreatinins um mindestens das 2-fache gegenüber dem Ausgangswert. Der Anstieg des Serumkreatinins ging in der Regel ohne Behandlungsunterbrechung zurück. Renale Nebenwirkungen wurden bei 4,9 % der Patienten unter Lesinurad 200 mg und 4,2 % der Patienten unter Placebo berichtet und führten in beiden Behandlungsarmen bei 1,0 % der Patienten zum Behandlungsabbruch (siehe Abschnitt 4.4). Die häufigste renale Nebenwirkung war ein erhöhter Kreatininwert im Blut (bei 3,7 % unter Lesinurad 200 mg im Vergleich zu 2,2 % unter Placebo). Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung war die Inzidenz renalere Nebenwirkungen in beiden Behandlungsgruppen ähnlich: Lesinurad 200 mg 13,4 % und Placebo 12,5 %. Schwerwiegende renale Nebenwirkungen, z. B. akute Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung, wurden bei Patienten unter Placebo (0,2 %) und bei keinem Patienten unter Lesinurad 200 mg berichtet.

Daten aus langfristigen Verlängerungsstudien bis zu 52 Monaten zeigten ein renales Sicherheitsprofil, das mit dem in den placebokontrollierten Studien beobachteten übereinstimmt.

Patienten mit Nierensteinen in der Vorgeschichte durften in die 12-monatigen Studien zu Lesinurad in Kombination mit Allopurinol aufgenommen werden. In diesen Studien wurden Nebenwirkungen in Bezug auf Nierensteine (die häufigste Nebenwirkung war Nephrolithiasis) bei Patienten unter Lesinurad 200 mg (0,5 %) und unter Placebo (1,2 %) berichtet.

Klinische Ergebnisse – kardiovaskuläre Sicherheit

In den randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien zur Kombinationstherapie betrug die jeweilige Inzidenz bestätigter schwerwiegender unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse (MACE; kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall) pro 100 Patienten/Jahre Exposition: 0,60 (95 %-Konfidenzintervall (KI) 0,15; 2,41) für Placebo und 0,61 (95 %-KI 0,15; 2,43) für Lesinurad 200 mg in Kombination mit Allopurinol (Studien CLEAR1 und CLEAR2). Ein kausaler Zusammenhang mit Lesinurad wurde nicht hergestellt.

In denselben Studien wiesen alle Patienten mit einem MACE, die mit Lesinurad 200 mg behandelt wurden, in der Vorgeschichte Herzinsuffizienz, Schlaganfall oder Myokardinfarkt auf. Nachträgliche Analysen in einer Untergruppe von Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko vor Behandlungsbeginn (definiert als transitorische ischämische Attacke, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, periphere Gefäßerkrankung und/oder Schlaganfall) zeigten, dass die Inzidenz von MACE 0/39 für Placebo und 2/43 für Lesinurad 200 mg betrug.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Duzallo eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung und Vorbeugung von Hyperurikämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lesinurad

Die absolute Bioverfügbarkeit von Lesinurad liegt bei etwa 100 %. Nach oraler Anwendung wird Lesinurad rasch resorbiert. Die Einnahme von Duzallo mit einer fettreichen/kalorienreichen Mahlzeit hatte im Vergleich zur Gabe im Nüchternzustand keinen Einfluss auf die AUC von Lesinurad, während die $C_{\max}$ um 46 % reduziert und die $T_{\max}$ von 2 auf 4,5 h verlängert wurde.

In klinischen Studien wurde Lesinurad mit einer Mahlzeit eingenommen, da damit eine bessere Harnsäuresenkung im Serum erzielt wurde (siehe Abschnitt 4.2).

Lesinurad wird als eine 50:50-Mischung von Lesinurad-Atropisomeren angewendet. Das Verhältnis der AUC-Werte (AUC_{0-24}) für Atropisomer 1 und Atropisomer 2 betrug 44:56, da Atropisomer 1 einen umfangreicheren Metabolismus als Atropisomer 2 durchläuft. Dies führt zu einer geringeren Plasma-Exposition von Atropisomer 1 als von Atropisomer 2.

Allopurinol

Allopurinol wird aus dem Gastrointestinaltrakt rasch resorbiert und es wird eine Plasmahalbwertszeit von etwa einer Stunde angegeben.

Die Einnahme von Duzallo mit einer fettreichen/kalorienreichen Mahlzeit hatte im Vergleich zur Gabe im Nüchternzustand keinen Einfluss auf die AUC von Allopurinol, während die $C_{\max}$ um 18 % reduziert und die $T_{\max}$ von 1,25 auf 3 h verlängert wurde. Die AUC und $C_{\max}$ von Oxipurinol wurden durch Nahrungsmittel nicht beeinflusst.

Verteilung

Lesinurad

Lesinurad bindet extensiv an Plasmaproteine (über 98 %), insbesondere an Albumin. Die Plasmaproteinbindung ändert sich nicht bedeutend bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung. Das mittlere Verteilungsvolumen von Lesinurad im Steady State betrug nach intravenöser Gabe etwa 20 l. Das mittlere Plasma-zu-Blut-Verhältnis der AUC und $C_{\max}$ von Lesinurad betrug etwa 1,8. Das lässt darauf schließen, dass es nicht extensiv in Erythrozyten penetrierte oder partitionierte.

Allopurinol

Die Bindung von Allopurinol an Plasmaproteine ist vernachlässigbar, weshalb nicht zu erwarten ist, dass Schwankungen der Proteinbindung die Clearance signifikant verändern. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Allopurinol beträgt etwa 1,6 l/kg, was auf eine relativ umfassende Aufnahme in das Gewebe schließen lässt. Angaben zu Gewebekonzentrationen von Allopurinol beim Menschen liegen zwar nicht vor, aber die höchsten Allopurinol- und Oxipurinolkonzentrationen sind wahrscheinlich in der Leber und in der Darmschleimhaut zu erwarten, da in diesen Geweben die Xanthinoxidaseaktivität hoch ist.

Biotransformation

Lesinurad

Lesinurad wird vor allem über Cytochrom-P450 (CYP) 2C9 oxidativ zum intermediären Metaboliten M3c (kein Nachweis *in vivo*) metabolisiert und anschließend durch mikrosomale Epoxidhydrolase (mEH) zum Metaboliten M4 metabolisiert. CYP1A1, CYP2C19 und CYP3A sind nur minimal am Metabolismus von Lesinurad beteiligt. Atropisomer 1 wird extensiv über CYP2C9 metabolisiert, wohingegen Atropisomer 2 geringfügig von sowohl CYP2C9 als auch CYP3A4 metabolisiert wird. Eine Beteiligung der Metaboliten an der harnsäuresenkenden Wirkung von Lesinurad ist nicht bekannt.

Allopurinol

Der Hauptmetabolit von Allopurinol ist Oxipurinol. Andere Metaboliten von Allopurinol sind Allopurinol-Ribosid und Oxipurinol-7-Ribosid.

Elimination

Lesinurad

Die renale Clearance beträgt 25,6 ml/min (VK = 56 %). Lesinurad verfügt über eine hohe Proteinbindung und hohe renale Clearance (im Vergleich zur typischen glomerulären Filtrationsrate beim Menschen). Dies deutet darauf hin, dass die aktive Sekretion bei der renalen Ausscheidung von Lesinurad eine wichtige Rolle spielt. Innerhalb von 7 Tagen nach einer radiomarkierten Einzeldosis Lesinurad wurden 63 % der radioaktiven Dosis im Urin und 32 % der radioaktiven Dosis im Stuhl wiedergefunden. Der größte Teil der mit dem Urin ausgeschiedenen Radioaktivität (> 60 % der Dosis) wurde in den ersten 24 Stunden ausgeschieden. Unverändertes Lesinurad im Urin entsprach etwa 50 % der Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Lesinurad betrug nach einer Einzeldosis 5 Stunden. Lesinurad kumuliert bei wiederholter Dosierung nicht im Plasma.

Allopurinol

Etwa 20 % des eingenommenen Allopurinols werden im Stuhl ausgeschieden. Die Elimination von Allopurinol erfolgt nach metabolischer Umwandlung zu Oxipurinol durch Xanthinoxidase und Aldehydoxydase überwiegend über die Nieren. Weniger als 10 % des Wirkstoffs werden unverändert im Urin ausgeschieden. Allopurinol hat eine Plasmahalbwertszeit von etwa 0,5 bis 1,5 Stunden. Oxipurinol ist ein weniger starker Hemmer der Xanthinoxidase als Allopurinol, die Plasmahalbwertszeit ist jedoch wesentlich länger. Schätzungen reichen von 13 bis 30 Stunden beim Menschen. Deshalb wird mit einer täglichen Einzeldosis von Allopurinol eine effektive Hemmung der Xanthinoxidase über einen Zeitraum von 24 Stunden aufrechterhalten. Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion kommt es zu einer allmählichen Kumulation von Oxipurinol, bis eine Steady-State-Plasmakonzentration von Oxipurinol erreicht ist. Diese Patienten haben bei Einnahme von 300 mg Allopurinol pro Tag im Allgemeinen Oxipurinol-Plasmakonzentrationen von 5-10 mg/l. Oxipurinol wird unverändert im Urin ausgeschieden, hat aber aufgrund tubulärer Rückresorption eine lange Eliminationshalbwertszeit. Berichtete Werte für die Eliminationshalbwertszeit reichen von 13,6 Stunden bis 29 Stunden. Die großen Unterschiede in diesen Werten sind möglicherweise auf Abweichungen im Studiendesign und/oder Unterschiede in der Kreatinin-Clearance der Patienten zurückzuführen.

Linearität/Nicht-Linearität

Nach mehreren einmal täglichen Dosen von Lesinurad ergaben sich keine Hinweise auf zeitabhängige Veränderungen der pharmakokinetischen Eigenschaften. Die Dosisproportionalität blieb erhalten.

In-vitro-Untersuchung von Wechselwirkungen

Lesinurad wird vor allem durch CYP2C9 und mEH metabolisiert und in geringerem Ausmaß durch CYP1A1, CYP2C19 und CYP3A. *In vitro* ist Lesinurad ein Inhibitor von CYP2C8, aber nicht von CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 und mEH. Darüber hinaus ist Lesinurad ein *In-vitro*-Induktor von CYP2B6 und CYP3A über den konstitutiven Androstanrezeptor (CAR)/Pregnan-X-Rezeptor (PXR). *In vivo* ist Lesinurad weder ein Inhibitor noch ein Induktor von CYP2C9 und 2C8, aber ein schwacher bis moderater Induktor von CYP3A. CYP2B6 wurde *in vivo* nicht untersucht.

Lesinurad ist ein Substrat von OATP1B1, OAT1, OAT3 und OCT1. *In vitro* ist Lesinurad ein Inhibitor von OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 und OCT1 bei klinisch relevanten Plasmakonzentrationen. Jedoch wurde die *In-vivo*-Aktivität von OATP1B1, OAT1, OAT3 und OCT1 durch Lesinurad nicht beeinflusst. Lesinurad ist kein *In-vitro*-Inhibitor von P-Glykoprotein, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K und BSEP.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen

Lesinurad

Eine populationspharmakokinetische Analyse klinischer Daten von Gichtpatienten, die bis zu 12 Monate lang behandelt wurden, erbrachte einen Anstieg der Lesinurad-Konzentration um etwa 12 %, 31 % bzw. 65 % bei Patienten mit leichter, mittelschwerer bzw. schwerer Nierenfunktionsstörung im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion.

Nach Gabe einer Einzeldosis von Lesinurad an Personen mit Nierenfunktionsstörung waren die $C_{\max}$ bzw. AUC von Lesinurad im Vergleich zu Personen mit normaler Nierenfunktion bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ($eCrCl$ 60-89 ml/min) um 36 % bzw. 30 % höher (200 mg), bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($eCrCl$ 30-59 ml/min) um 20 % bzw. 73 % (200 mg) und um 3 % bzw. 50 % (400 mg) höher sowie bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($eCrCl$ < 30 ml/min) um 13 % bzw. 113 % höher (400 mg).

Allopurinol

Die Clearance von Allopurinol und Oxipurinol ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung deutlich reduziert, was bei Langzeittherapie zu höheren Plasmaspiegeln führt. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung und einer Kreatinin-Clearance zwischen 10 und 20 ml/min betrugen die Oxipurinol-Plasmakonzentrationen nach Gabe von 300 mg Allopurinol pro Tag über einen längeren Zeitraum etwa 30 mg/l. Das entspricht in etwa der Konzentration, die mit Dosen von 600 mg/Tag bei Patienten mit normaler Nierenfunktion erreicht würden. Daher ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Reduktion der Dosis von Allopurinol erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörungen

Nach einer Einzeldosis von Lesinurad 400 mg bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) oder mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung war die $C_{\max}$ von Lesinurad vergleichbar und die AUC von Lesinurad um 7 % bzw. 33 % höher als bei Personen mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen (Child-Pugh-Klasse C) liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

Langsame Metabolisierer für CYP2C9

Etwa die Hälfte einer oralen Dosis Lesinurad wird über den CYP2C9-Stoffwechsel ausgeschieden. Die Auswirkungen des CYP2C9-Genotyps auf die Pharmakokinetik von Lesinurad wurde bei 8 gesunden Probanden und 59 Gichtpatienten untersucht, die pro Tag zwischen 200 und 600 mg Lesinurad mit oder ohne einen Xanthinoxidase-Inhibitor erhielten. Bei der 400-mg-Dosis wurde im Vergleich zu Personen mit extensivem CYP2C9-Metabolismus (CYP2C9 *1/*1 [n = 41]) bei Personen mit intermediärem CYP2C9-Metabolismus (CYP2C9 *1/*3 [n = 4]) eine erhöhte Lesinurad-Exposition nachgewiesen (AUC-Anstieg um etwa 22 %). Dies galt auch für Personen mit langsamem CYP2C9-Metabolismus (CYP2C9 *3/*3 [n = 1], AUC-Anstieg um etwa 111 %). Der AUC-Anstieg ging mit einer vermehrten Lesinurad-Ausscheidung über die Nieren einher. Die einzelnen Werte lagen jedoch innerhalb des Bereichs, der bei Personen mit extensivem Metabolismus beobachtet wurde.

Bei Patienten, von denen aufgrund der Vorgeschichte oder Erfahrung mit anderen CYP2C9-Substraten bekannt oder anzunehmen ist, dass sie langsame Metabolisierer für CYP2C9 sind, sollte Duzallo mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Andere besondere Patientengruppen

Auf der Grundlage populationspharmakokinetischer Analysen haben Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit keinen klinisch bedeutsamen Effekt auf die Pharmakokinetik von Lesinurad. Basierend auf pharmakokinetischen Simulationsmodellen werden Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung und reduzierter CYP2C9-Aktivität (gleichzeitige Gabe eines CYP2C9-Inhibitors oder Langsam-Metabolisierer von CYP2C9) voraussichtlich eine um etwa 200 % erhöhte AUC im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion und unbeeinträchtigter CYP2C9-Aktivität haben.

Pharmakokinetik bei älteren Patienten

Außer bei Patienten mit einer Abnahme der Nierenfunktion ist zu erwarten, dass die Pharmakokinetik von Allopurinol unverändert ist (siehe Abschnitt 5.2 *Nierenfunktionsstörungen*).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Lesinurad

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Allopurinol

In tierexperimentellen Studien führte die Langzeitanwendung von Allopurinol in hohen Dosen zur Ausfällung von Xanthinpräzipitaten, die Veränderungen im Harntrakt zur Folge hatten.

Die bisher durchgeführten *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes oder kanzerogenes Potenzial.

In einer Studie an Mäusen führte die Gabe von intraperitonealen Dosen von 50 oder 100 mg/kg an den Tagen 10 oder 13 der Trächtigkeit zu fetalen Missbildungen. In einer ähnlichen Studie an Ratten wurden jedoch bei einer Dosis von 120 mg/kg am Tag 12 der Trächtigkeit keine Missbildungen beobachtet.

In ausgedehnten Studien mit hohen oralen Allopurinol-Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag bei Mäusen, bis zu 200 mg/kg/Tag bei Ratten und bis zu 150 mg/kg/Tag bei Kaninchen an den Tagen 8 bis 16 der Trächtigkeit traten keine teratogenen Effekte auf.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Hydrolyse Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Crospovidon
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Triacetin
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Opake (PVC/PVdC/Aluminium) Blisterpackung.
Packungsgrößen mit 10, 30 oder 100 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. **HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENERLEGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE
UND DEN GEBRAUCH**
- C. **SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE
UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

Arzneimittel nicht länger zugelassen

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON für 10, 30 und 100 Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Duzallo 200 mg/200 mg Filmtabletten
Allopurinol/Lesinurad

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 200 mg Allopurinol und 200 mg Lesinurad

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1300/001	30 Filmtabletten
EU/1/18/1300/002	100 Filmtabletten
EU/1/18/1300/005	10 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLEIENDENSCHRIFT

duzallo 200 mg/200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Duzallo 200 mg/200 mg Filmtabletten
Allopurinol/Lesinurad

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Grünenthal GmbH

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON für 10, 30 und 100 Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Duzallo 300 mg/200 mg Filmtabletten
Allopurinol/Lesinurad

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 300 mg Allopurinol und 200 mg Lesinurad

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
30 Filmtabletten
100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/18/1300/003	30 Filmtabletten
EU/1/18/1300/004	100 Filmtabletten
EU/1/18/1300/006	10 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

duzallo 300 mg/200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**BLISTERPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Duzallo 300 mg/200 mg Filmtabletten
Allopurinol/Lesinurad

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Grünenthal GmbH

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Arzneimittel nicht länger zugelassen

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Duzallo 200 mg/200 mg Filmtabletten Allopurinol/Lesinurad

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Duzallo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Duzallo beachten?
3. Wie ist Duzallo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Duzallo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Duzallo und wofür wird es angewendet?

Duzallo enthält die Wirkstoffe Allopurinol und Lesinurad. Es wird zur Behandlung von Gicht bei erwachsenen Patienten angewendet, wenn Allopurinol allein Ihre Gicht nicht unter Kontrolle bringt. Gicht ist eine Art Arthritis, die durch eine Ablagerung von Harnsäurekristallen in Gelenken verursacht wird. Durch Senkung der Harnsäurewerte im Blut stoppt Duzallo diese Ablagerung und kann weitere Gelenkschäden verhindern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Duzallo beachten?

Duzallo darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Allopurinol, Lesinurad oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie ein Tumorlyse-Syndrom haben – ein schneller Zerfall von Tumorzellen, der zu hohen Harnsäurewerten führen kann
- wenn Sie ein Lesch-Nyhan-Syndrom haben – eine seltene, in der Kindheit beginnende Erbkrankheit, bei der sich zu viel Harnsäure im Blut befindet
- Ihre Nieren sehr schlecht arbeiten oder Sie unter einer Nierenerkrankung im Endstadium leiden (d. h. Ihre Nierenfunktion nicht mehr ausreicht, um die Anforderungen des Körpers zu erfüllen)
- wenn bei Ihnen eine Nierentransplantation durchgeführt wurde
- wenn Sie dialysepflichtig sind

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Duzallo einnehmen:

- wenn Sie an einer Herzschwäche oder anderen Herzproblemen leiden oder gelitten haben
 - wenn sich Ihre Gicht verschlimmert
- Bei einigen Personen treten zu Beginn und während der ersten Wochen oder Monate der Behandlung mit Duzallo möglicherweise mehr Gichtanfälle auf (plötzliche oder starke Schmerzen und Anschwellungen in einem Gelenk, auch als Gichtschub bezeichnet). Falls dies geschieht, setzen Sie die Einnahme von Duzallo fort und sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker. Das Arzneimittel behält seine harnsäuresenkende Wirkung bei. Mit der Zeit werden die Gichtanfälle seltener auftreten, wenn Sie Duzallo gemäß der Anweisung Ihres Arztes weiterhin einnehmen. Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise andere Arzneimittel zur Vorbeugung oder Behandlung der Symptome von Gichtanfällen verordnen und Sie anweisen, wie lange Sie diese anderen Arzneimittel einnehmen müssen.
- wenn Sie eine Erkrankung der Schilddrüse haben

Hautausschlag und Hautsymptome

Bei Patienten, die Allopurinol einnehmen, sind schwerwiegende Hautausschläge (Überempfindlichkeitssyndrom, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) aufgetreten. Der Hautausschlag kann mit Geschwüren in Mund, Hals, Nase und Genitalbereich sowie mit geröteten und geschwollenen Augen (Konjunktivitis) einhergehen. Diese schwerwiegenden Hautausschläge erscheinen oft nach dem Auftreten von grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Kopfschmerzen und Gliederschmerzen. Der Hautausschlag kann große Teile des Körpers befallen und zu Blasenbildung oder Ablösung der Haut führen. Diese schwerwiegenden Hautreaktionen können häufiger auftreten bei:

- Personen mit Abstammung von Han-Chinesen, Thai oder Koreanern
- Personen mit Nierenproblemen, die dieses Arzneimittel gleichzeitig mit einem harntreibenden Arzneimittel (Diuretikum) einnehmen

Wenn bei Ihnen ein Hautausschlag oder irgendeines der anderen genannten Hautsymptome auftreten, **beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels und suchen Sie umgehend Ihren Arzt auf.**

Nierenprobleme

Duzallo kann schwerwiegende Nierenprobleme hervorrufen (siehe Abschnitt 4). Vor Beginn und während der Behandlung mit Duzallo wird Ihr Arzt untersuchen, wie gut Ihre Nieren arbeiten. Ihr Arzt wird Duzallo möglicherweise absetzen, wenn Ihre Blutuntersuchungen auf Veränderungen Ihrer Nierenfunktion hinweisen oder wenn bei Ihnen Symptome von Nierenproblemen auftreten. Wenn sich Ihre Nierenfunktion verbessert, wird Ihr Arzt Sie möglicherweise auffordern, die Behandlung mit Duzallo wieder zu beginnen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Duzallo wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Einnahme von Duzallo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Duzallo kann die Wirkungsweise einiger anderer Arzneimittel beeinflussen. Ebenso können einige andere Arzneimittel auch die Wirkungsweise von Duzallo beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Acetylsalicylsäure – zur Linderung von Fieber und Schmerzen in Dosen über 325 mg pro Tag
- Arzneimittel zur Behandlung eines zu hohen Blutdrucks, z. B. ACE-Hemmer, Wassertabletten (Diuretika - harntreibende Arzneimittel) und Calciumantagonisten, z. B. Amlodipin
- Arzneimittel zur Behandlung zu hoher Cholesterinwerte, z. B. Simvastatin
- Fluconazol – zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Amiodaron – zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
- Valproinsäure, Valpromid, Phenytoin oder Carbamazepin – zur Vorbeugung von Anfällen (Krampfanfällen), Behandlung von Gemütsstörungen und zur Vorbeugung von Migräne
- Bupropion – zur Behandlung von Depression oder zur Raucherentwöhnung
- Sildenafil – zur Behandlung von Erektionsstörungen bei Männern

- Kontrazeptiva – zur Verhütung einer Schwangerschaft, einschließlich oraler Kontrazeptiva (z. B. „die Pille“), Injektionen, Pflaster und Implantate
- Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ – zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln
- Antibiotika wie Ampicillin oder Amoxicillin
- Arzneimittel zur Behandlung von AIDS/HIV, z. B. Didanosin, Efavirenz
- Chlorpropamid – zur Behandlung von Diabetes
- Theophyllin – zur Behandlung von Atemproblemen
- Arzneimittel zur Verminderung von Immunreaktionen (Immunsuppressiva), z. B. Ciclosporin, Azathioprin
- Vidarabin – zur Behandlung von Herpes oder Windpocken
- Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Bleomycin, Procarbazin, Alkylanzien, Mercaptopurin) – zur Behandlung von Krebs oder rheumatischen Erkrankungen
- Aluminiumhydroxid – zur Behandlung von Sodbrennen und säurebedingten Magenbeschwerden (zwischen der Einnahme dieses Arzneimittels und von Duzallo sollten mindestens 3 Stunden liegen)

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Duzallo einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es empfiehlt sich, Duzallo zu vermeiden, wenn Sie schwanger sind. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Während der Stillzeit wird Duzallo nicht empfohlen, da Allopurinol in die Muttermilch übergeht.

Hormonelle Verhütungsmethoden (dies schließt orale, injizierbare, transdermale und implantierbare Darreichungsformen ein) sind bei gleichzeitiger Einnahme von Duzallo möglicherweise nicht zuverlässig. Es sollten andere Verhütungsmethoden in Erwägung gezogen werden. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Duzallo kann zu Schläfrigkeit, Schwindel oder Störungen in den Bewegungsabläufen führen. Wenn Sie davon betroffen sind, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

Duzallo enthält Lactose

Duzallo enthält Lactose (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie Duzallo daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Duzallo einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Die Wahl der Dosisstärke von Duzallo ist von der jeweils als Einzeltablette eingenommenen Allopurinol-Dosis abhängig und wird von Ihrem Arzt entschieden. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob noch zusätzliche Dosen von Allopurinol erforderlich sind.

Duzallo ist eine Tablette zum Einnehmen. Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tablette einmal täglich morgens.

Nehmen Sie nicht mehr als 1 Tablette pro Tag ein.

Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit Wasser morgens nach dem Frühstück. Trinken Sie über den Tag verteilt reichlich Wasser, um das Risiko von Nierensteinen zu verringern.

Wenn Sie eine größere Menge von Duzallo eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge dieses Arzneimittels eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder suchen Sie das nächstgelegene Krankenhaus auf. Eine Überdosis kann Übelkeit, Erbrechen, Schwindel oder Durchfall hervorrufen.

Wenn Sie die Einnahme von Duzallo vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Warten Sie und nehmen Sie Ihre nächste Dosis Duzallo am nächsten Morgen ein.

Wenn Sie die Einnahme von Duzallo abbrechen

Setzen Sie Duzallo nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, selbst dann nicht, wenn Sie sich besser fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Nierenprobleme

Wenn eine der nachfolgend genannten Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, **müssen Sie die Einnahme von Duzallo beenden und unverzüglich einen Arzt aufsuchen**, da diese auf ein Problem mit Ihren Nieren hindeuten können – möglicherweise benötigen Sie dringend medizinische Hilfe.

Anzeichen können sein:

Gelegentlich – kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Schmerzen in der Seite (unterhalb der Rippen und oberhalb der Hüfte)
- Übelkeit
- Erbrechen
- Veränderungen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen
- Gefühl von Müdigkeit oder Unwohlsein oder Appetitverlust

Überempfindlichkeit

Falls es bei Ihnen zu einer Überempfindlichkeitsreaktion (allergischen Reaktion) kommt, **beenden Sie die Einnahme von Duzallo und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf**.

Anzeichen können sein:

Gelegentlich – kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- abschuppende Haut, Furunkel oder wund Lippen und wund Mund.
- sehr seltene Anzeichen können plötzliches Keuchen, Flattern oder Engegefühl im Brustkorb und Kollaps sein
- Fieber, Hautausschlag, Gelenkschmerzen und auffällige Blut- und Leberfunktionstests (diese können Anzeichen einer Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktion sein)

Selten – kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- möglicherweise lebensbedrohliche Hautausschläge (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse), die anfänglich als rötliche zielscheibenähnliche oder kreisförmige Flecken, häufig mit zentraler Blasenbildung, am Körperstamm in Erscheinung treten. Weitere Anzeichen, auf die zu achten ist:
 - o Geschwüre in Mund, Hals, Nase und Genitalbereich sowie gerötete und geschwollene Augen (Konjunktivitis)
 - o großflächige Blasenbildung oder Ablösung der Haut
 - o grippeähnliche Symptome

Sehr selten – kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

- Schwellung von Lippen, Zunge, Gesicht, Hals sowie Schluck- oder Atembeschwerden oder rote erhabene juckende Hautveränderungen/Nesselsucht (Angioödem)
- Duzallo kann Auswirkungen auf das Blut haben, wodurch häufiger als üblich blaue Flecken sowie Halsentzündungen oder andere Anzeichen einer Infektion auftreten können. Diese Auswirkungen treten im Allgemeinen bei Personen mit Leber- oder Nierenproblemen auf (Agranulozytose).

Weitere Nebenwirkungen

Häufig – kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- erhöhte Werte des schilddrüsenstimulierenden Hormons im Blut
- Grippe
- Kopfschmerzen
- erhöhter Kreatininwert bei Blutuntersuchungen (kann auf Nierenprobleme hindeuten)
- Sodbrennen (Säurerückfluss)
- Hautausschlag

Gelegentlich – kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Nierensteine
- Nicht mehr richtig arbeitende Nieren
- Hautreaktionen einschließlich Rötung, juckende Haut, quaddeliger Ausschlag (Nesselsucht) und Hautausschlag bei Sonneneinwirkung
- Dehydratation (übermäßiger Flüssigkeitsverlust des Körpers)
- Übelkeit oder Erbrechen
- Durchfall
- auffällige Leberwerte

Selten – kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Leberentzündung (Hepatitis).

Sehr selten – kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

- Schmerzen im Brustkorb, langsamer Herzschlag, hoher Blutdruck oder niedriger Puls
- wiederholt auftretendes Bluterbrechen (Hämatemesis), Fettstuhl (Steatorrhö)
- Mundschleimhautentzündung (Stomatitis), veränderte Häufigkeit des Stuhlgangs (veränderte Darmbewegungen)
- Haarausfall oder Verfärbung der Haare
- Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus; Ihr Arzt wird möglicherweise den Blutzucker kontrollieren, um dies zu überprüfen)
- hohe Cholesterinwerte im Blut (Hyperlipidämie)
- Depression
- Koma
- Kraftlosigkeit, Taubheit, Gleichgewichtsstörung, Muskellähmung (Paralyse) oder Bewusstlosigkeit
- Störungen der Bewegungsabläufe (Ataxie)
- Kribbeln, Kribbeln, Stechen oder Brennen der Haut (Parästhesie)
- Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit oder Sehstörungen
- Trübung der Augen (grauer Star)
- Geschmacksveränderung
- Blut im Urin (Hämaturie)
- männliche Unfruchtbarkeit, Erektionsstörung
- Vergrößerung der Brüste sowohl bei Männern als auch bei Frauen
- zu Schwellungen führende Flüssigkeitsansammlung (Ödem) vor allem in den Knöcheln
- Muskelschmerzen
- schmerzhafte Eiterbeule
- Nervenschädigung, die zu Taubheit, Schmerzen und Kraftlosigkeit führen kann

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Duzallo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Duzallo enthält

Die Wirkstoffe sind: Allopurinol und Lesinurad.

Jede Duzallo 200 mg/200 mg Filmtablette enthält 200 mg Allopurinol und 200 mg Lesinurad.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Crospovidon, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
- Filmüberzug: Hypromellose, Titanoxid (E171), Triacetin, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) (E172), Eisen(III)-oxid (E172)

Wie Duzallo aussieht und Inhalt der Packung

Duzallo 200 mg/200 mg Filmtabletten sind blassrosafarbene längliche Tabletten, auf denen auf einer Seite „LES200“ und „ALO200“ eingraviert ist.

Duzallo 200 mg/200 mg Tabletten sind in Blisterpackungen mit je 10, 30 und 100 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Danmark

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

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Norge

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

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Österreich

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

España

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Tel: + 46 (0)86434060

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Duzallo 300 mg/200 mg Filmtabletten Allopurinol/Lesinurad

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Duzallo und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Duzallo beachten?
3. Wie ist Duzallo einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Duzallo aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Duzallo und wofür wird es angewendet?

Duzallo enthält die Wirkstoffe Allopurinol und Lesinurad. Es wird zur Behandlung von Gicht bei erwachsenen Patienten angewendet, wenn Allopurinol allein Ihre Gicht nicht unter Kontrolle bringt. Gicht ist eine Art Arthritis die durch eine Ablagerung von Harnsäurekristallen in Gelenken verursacht wird. Durch Senkung der Harnsäurewerte im Blut stoppt Duzallo diese Ablagerung und kann weitere Gelenkschäden verhindern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Duzallo beachten?

Duzallo darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Allopurinol, Lesinurad oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie ein Tumorlyse-Syndrom haben – ein schneller Zerfall von Tumorzellen, der zu hohen Harnsäurewerten führen kann
- wenn Sie ein Lesch-Nyhan-Syndrom haben – eine seltene, in der Kindheit beginnende Erbkrankheit, bei der sich zu viel Harnsäure im Blut befindet
- Ihre Nieren sehr schlecht arbeiten oder Sie unter einer Nierenerkrankung im Endstadium leiden (d. h. Ihre Nierenfunktion nicht mehr ausreicht, um die Anforderungen des Körpers zu erfüllen)
- wenn bei Ihnen eine Nierentransplantation durchgeführt wurde
- wenn Sie dialysepflichtig sind

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Duzallo einnehmen:

- wenn Sie an einer Herzschwäche oder anderen Herzproblemen leiden oder gelitten haben
 - wenn sich Ihre Gicht verschlimmert
- Bei einigen Personen treten zu Beginn und während der ersten Wochen oder Monate der Behandlung mit Duzallo möglicherweise mehr Gichtanfälle auf (plötzliche oder starke Schmerzen und Anschwellungen in einem Gelenk, auch als Gichtschub bezeichnet). Falls dies geschieht, setzen Sie die Einnahme von Duzallo fort und sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker. Das Arzneimittel behält seine harnsäuresenkende Wirkung bei. Mit der Zeit werden die Gichtanfälle seltener auftreten, wenn Sie Duzallo gemäß der Anweisung Ihres Arztes weiterhin einnehmen. Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise andere Arzneimittel zur Vorbeugung oder Behandlung der Symptome von Gichtanfällen verordnen und Sie anweisen, wie lange Sie diese anderen Arzneimittel einnehmen müssen.
- wenn Sie eine Erkrankung der Schilddrüse haben

Hautausschlag und Hautsymptome

Bei Patienten, die Allopurinol einnehmen, sind schwerwiegende Hautausschläge (Überempfindlichkeitssyndrom, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse) aufgetreten. Der Hautausschlag kann mit Geschwüren in Mund, Hals, Nase und Genitalbereich sowie mit geröteten und geschwellenen Augen (Konjunktivitis) einhergehen. Diese schwerwiegenden Hautausschläge erscheinen oft nach dem Auftreten von grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Kopfschmerzen und Gliederschmerzen. Der Hautausschlag kann große Teile des Körpers befallen und zu Blasenbildung oder Ablösung der Haut führen. Diese schwerwiegenden Hautreaktionen können häufiger auftreten bei:

- Personen mit Abstammung von Han-Chinesen, Thai oder Koreanern
- Personen mit Nierenproblemen, die dieses Arzneimittel gleichzeitig mit einem harntreibenden Arzneimittel (Diuretikum) einnehmen

Wenn bei Ihnen ein Hautausschlag oder irgendeines der anderen genannten Hautsymptome auftreten, **beenden Sie die Einnahme dieses Arzneimittels und suchen Sie umgehend Ihren Arzt auf.**

Nierenprobleme

Duzallo kann schwerwiegende Nierenprobleme hervorrufen (siehe Abschnitt 4). Vor Beginn und während der Behandlung mit Duzallo wird Ihr Arzt untersuchen, wie gut Ihre Nieren arbeiten. Ihr Arzt wird Duzallo möglicherweise absetzen, wenn Ihre Blutuntersuchungen auf Veränderungen Ihrer Nierenfunktion hinweisen oder wenn bei Ihnen Symptome von Nierenproblemen auftreten. Wenn sich Ihre Nierenfunktion verbessert, wird Ihr Arzt Sie möglicherweise auffordern, die Behandlung mit Duzallo wieder zu beginnen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Duzallo wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Einnahme von Duzallo zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Duzallo kann die Wirkungsweise einiger anderer Arzneimittel beeinflussen. Ebenso können einige andere Arzneimittel auch die Wirkungsweise von Duzallo beeinflussen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Acetylsalicylsäure – zur Linderung von Fieber und Schmerzen in Dosen über 325 mg pro Tag
- Arzneimittel zur Behandlung eines zu hohen Blutdrucks, z. B. ACE-Hemmer, Wassertabletten (Diuretika harntreibende Arzneimittel) und Calciumantagonisten, z. B. Amlodipin
- Arzneimittel zur Behandlung zu hoher Cholesterinwerte, z. B. Simvastatin
- Fluconazol – zur Behandlung von Pilzinfektionen
- Amiodaron – zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen
- Valproinsäure, Valpromid, Phenytoin oder Carbamazepin – zur Vorbeugung von Anfällen (Krampfanfällen), Behandlung von Gemütsstörungen und zur Vorbeugung von Migräne
- Bupropion – zur Behandlung von Depression oder zur Raucherentwöhnung
- Sildenafil – zur Behandlung von Erektionsstörungen bei Männern

- Kontrazeptiva – zur Verhütung einer Schwangerschaft, einschließlich oraler Kontrazeptiva (z. B. „die Pille“), Injektionen, Pflaster und Implantate
- Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ – zur Vorbeugung und Behandlung von Blutgerinnseln
- Antibiotika wie Ampicillin oder Amoxicillin
- Arzneimittel zur Behandlung von AIDS/HIV, z. B. Didanosin, Efavirenz
- Chlorpropamid – zur Behandlung von Diabetes
- Theophyllin – zur Behandlung von Atemproblemen
- Arzneimittel zur Verminderung von Immunreaktionen (Immunsuppressiva), z. B. Ciclosporin, Azathioprin
- Vidarabin – zur Behandlung von Herpes oder Windpocken
- Zytostatika (z. B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Bleomycin, Procarbazin, Alkylanzien, Mercaptopurin) – zur Behandlung von Krebs oder rheumatischen Erkrankungen
- Aluminiumhydroxid – zur Behandlung von Sodbrennen und säurebedingten Magenbeschwerden (zwischen der Einnahme dieses Arzneimittels und von Duzallo sollten mindestens 3 Stunden liegen)

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Duzallo einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es empfiehlt sich, Duzallo zu vermeiden, wenn Sie schwanger sind. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Während der Stillzeit wird Duzallo nicht empfohlen, da Allopurinol in die Muttermilch übergeht.

Hormonelle Verhütungsmethoden (dies schließt orale, injizierbare, transdermale und implantierbare Darreichungsformen ein) sind bei gleichzeitiger Einnahme von Duzallo möglicherweise nicht zuverlässig. Es sollten andere Verhütungsmethoden in Erwägung gezogen werden. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Duzallo kann zu Schläfrigkeit, Schwindel oder Störungen in den Bewegungsabläufen führen. Wenn Sie davon betroffen sind, dürfen Sie nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen.

Duzallo enthält Lactose

Duzallo enthält Lactose (eine Zuckerart). Bitte nehmen Sie Duzallo daher erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Duzallo einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Die Wahl der Dosisstärke von Duzallo ist von der jeweils als Einzeltablette eingenommenen Allopurinol-Dosis abhängig und wird von Ihrem Arzt entschieden. Ihr Arzt wird Ihnen sagen, ob noch zusätzliche Dosen von Allopurinol erforderlich sind.

Duzallo ist eine Tablette zum Einnehmen. Die empfohlene Dosis beträgt 1 Tablette einmal täglich morgens.

Nehmen Sie nicht mehr als 1 Tablette pro Tag ein.

Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit Wasser morgens nach dem Frühstück. Trinken Sie über den Tag verteilt reichlich Wasser, um das Risiko von Nierensteinen zu verringern.

Wenn Sie eine größere Menge von Duzallo eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie eine größere Menge dieses Arzneimittels eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich umgehend an einen Arzt oder suchen Sie das nächstgelegene Krankenhaus auf. Eine Überdosis kann Übelkeit, Erbrechen, Schwindel oder Durchfall hervorrufen.

Wenn Sie die Einnahme von Duzallo vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Warten Sie und nehmen Sie Ihre nächste Dosis Duzallo am nächsten Morgen ein.

Wenn Sie die Einnahme von Duzallo abbrechen

Setzen Sie Duzallo nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab, selbst dann nicht, wenn Sie sich besser fühlen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Nierenprobleme

Wenn eine der nachfolgend genannten Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt, **müssen Sie die Einnahme von Duzallo beenden und unverzüglich einen Arzt aufsuchen**, da diese auf ein Problem mit Ihren Nieren hindeuten können – möglicherweise benötigen Sie dringend medizinische Hilfe.

Anzeichen können sein:

Gelegentlich – kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Schmerzen in der Seite (unterhalb der Rippen und oberhalb der Hüfte)
- Übelkeit,
- Erbrechen
- Veränderungen oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen
- Gefühl von Müdigkeit oder Unwohlsein oder Appetitverlust

Überempfindlichkeit

Falls es bei Ihnen zu einer Überempfindlichkeitsreaktion (allergischen Reaktion) kommt, **beenden Sie die Einnahme von Duzallo und suchen Sie unverzüglich einen Arzt auf**.

Anzeichen können sein:

Gelegentlich – kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- abschuppen der Haut, Furunkel oder wund Lippen und wund Mund.
- sehr seltene Anzeichen können plötzliches Keuchen, Flattern oder Engegefühl im Brustkorb und Kollaps sein
- Fieber, Hautausschlag, Gelenkschmerzen und auffällige Blut- und Leberfunktionstests (diese können Anzeichen einer Multiorgan-Überempfindlichkeitsreaktion sein)

Selten – kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- möglicherweise lebensbedrohliche Hautausschläge (Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse), die anfänglich als rötliche zielscheibenähnliche oder kreisförmige Flecken, häufig mit zentraler Blasenbildung, am Körperstamm in Erscheinung treten. Weitere Anzeichen, auf die zu achten ist:
 - o Geschwüre in Mund, Hals, Nase und Genitalbereich sowie gerötete und geschwollene Augen (Konjunktivitis)
 - o großflächige Blasenbildung oder Ablösung der Haut
 - o grippeähnliche Symptome

Sehr selten – kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

- Schwellung von Lippen, Zunge, Gesicht, Hals sowie Schluck- oder Atembeschwerden oder rote erhabene juckende Hautveränderungen/Nesselsucht (Angioödem)

- Duzallo kann Auswirkungen auf das Blut haben, wodurch häufiger als üblich blaue Flecken sowie Halsentzündungen oder andere Anzeichen einer Infektion auftreten können. Diese Auswirkungen treten im Allgemeinen bei Personen mit Leber- oder Nierenproblemen auf (Agranulozytose).

Weitere Nebenwirkungen

Häufig – kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- erhöhte Werte des schilddrüsenstimulierenden Hormons im Blut
- Grippe
- Kopfschmerzen
- erhöhter Kreatininwert bei Blutuntersuchungen (kann auf Nierenprobleme hindeuten)
- Sodbrennen (Säurerückfluss)
- Hautausschlag

Gelegentlich – kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Nierensteine
- Nicht mehr richtig arbeitende Nieren
- Hautreaktionen einschließlich Rötung, juckende Haut, quaddeliger Ausschlag (Nesselsucht) und Hautausschlag bei Sonneneinwirkung
- Dehydratation (übermäßiger Flüssigkeitsverlust des Körpers)
- Übelkeit oder Erbrechen
- Durchfall
- auffällige Leberwerte

Selten – kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Leberentzündung (Hepatitis).

Sehr selten – kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

- Schmerzen im Brustkorb, langsamer Herzschlag, hoher Blutdruck oder niedriger Puls
- wiederholt auftretendes Bluterbrechen (Hämatemesis), Fettstuhl (Steatorrhö)
- Mundschleimhautentzündung (Stomatitis), veränderte Häufigkeit des Stuhlgangs (veränderte Darmbewegungen)
- Haarausfall oder Verfärbung der Haare
- Zuckerkrankheit (Diabetes mellitus; Ihr Arzt wird möglicherweise den Blutzucker kontrollieren, um dies zu überprüfen)
- hohe Cholesterinwerte im Blut (Hyperlipidämie)
- Depression
- Koma
- Kraftlosigkeit, Taubheit, Gleichgewichtsstörung, Muskellähmung (Paralyse) oder Bewusstlosigkeit
- Störungen der Bewegungsabläufe (Ataxie)
- Prickeln, Kribbeln, Stechen oder Brennen der Haut (Parästhesie)
- Kopfschmerzen, Schwindel, Benommenheit oder Sehstörungen
- Trübung der Augen (grauer Star)
- Geschmacksveränderung
- Blut im Urin (Hämaturie)
- männliche Unfruchtbarkeit, Erektionsstörung
- Vergrößerung der Brüste sowohl bei Männern als auch bei Frauen
- zu Schwellungen führende Flüssigkeitsansammlung (Ödem) vor allem in den Knöcheln
- Muskelschmerzen
- schmerzhafte Eiterbeule
- Nervenschädigung, die zu Taubheit, Schmerzen und Kraftlosigkeit führen kann

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Duzallo aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Blisterpackung nach „Verw. bis“ und auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Duzallo enthält

Die Wirkstoffe sind: Allopurinol und Lesinurad.

Jede Duzallo 300 mg/200 mg Filmtablette enthält 300 mg Allopurinol und 200 mg Lesinurad.

Die sonstigen Bestandteile sind:

- Tablettenkern: Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Crospovidon, Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
- Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E171), Triacetin, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172) (E172), Eisen(III)-oxid (E172)

Wie Duzallo aussieht und Inhalt der Packung

Duzallo 300 mg/200 mg Filmtabletten sind orangefarbene und leicht bräunliche längliche Tabletten, auf denen auf einer Seite „LES200“ und „ALO300“ eingraviert ist.

Duzallo 300 mg/200 mg Tabletten sind in Blisterpackungen mit je 10, 30 und 100 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Danmark

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

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Norge

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

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Österreich

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

España

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Tel: + 46 (0)86434060

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.