

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duzallo 200 mg / 200 mg kalvopäällysteinen tabletti

Duzallo 300 mg / 200 mg kalvopäällysteinen tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Duzallo 200 mg / 200 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg allopurinolia ja 200 mg lesinuradia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 102,6 mg laktoosia (monohydraattina).

Duzallo 300 mg / 200 mg kalvopäällysteinen tabletti

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg allopurinolia ja 200 mg lesinuradia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 128,3 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Duzallo 200 mg / 200 mg kalvopäällysteinen tabletti

Vaaleanpunainen, pitkänomainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on 7 x 17 mm. Kalvopäällysteisen tabletin toisella puolella on merkinnät ”LES200” ja ”ALO200”.

Duzallo 300 mg / 200 mg kalvopäällysteinen tabletti

Oranssi, hieman rusehtava pitkänomainen kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on 8 x 19 mm. Kalvopäällysteisen tabletin toisella puolella on merkinnät ”LES200” ja ”ALO300”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Duzallo on tarkoitettu käytettäväksi hyperurikemian hoitoon aikuisille kihtipotilaille, jotka eivät ole saavuttaneet virtsahapon tavoitepitoisuuksia seerumissa pelkällä allopurinolin riittävällä annoksella.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Allopurinolin annos on titrattava sopivaksi, ennen kuin potilaan lääkitys vaihdetaan Duzallo-valmisteeseen.

Duzallo-annoksen vahvuus valitaan erillisenä tablettina (erillisinä tabletteina) otetusta allopurinoliannoksesta riippuen.

Suositteltu annos on yksi Duzallo-tabletti (200 mg / 200 mg tai 300 mg / 200 mg) kerran vuorokaudessa. Tämä on myös Duzallo-valmisteen päivittäinen enimmäisannos (ks. kohta 4.4).

Potilailla, joita tällä hetkellä hoidetaan yli 300 mg:n allopurinoliannoksilla, lääkitys voidaan vaihtaa Duzallo 200 mg / 200 mg -valmisteeseen tai Duzallo 300 mg / 200 mg -valmisteeseen. Lisäksi heille on annettava täydentäviä allopurinoliannoksia, jotta saavutetaan se allopurinolin kokonaisannos, jota he ottivat ennen siirtymistä Duzallo-valmisteeseen.

Potilasta on kehoitettava huolehtimaan hyvin nesteytyksestä.

Potilaalle on kerrottava, että näiden ohjeiden noudattamatta jättäminen saattaa lisätä munuaisiin liittyvien tapahtumien riskiä (ks. kohta 4.4).

Virtsahapon tavoitepitoisuus seerumissa on alle 6 mg/dl (360 µmol/l). Potilailla, joilla on kihtikyhmyjä tai jatkuvia oireita, tavoitearvo on alle 5 mg/dl (300 µmol/l). Virtsahapon tavoitepitoisuus seerumissa voidaan testata jo 4 viikon kuluttua, jotta voidaan harkita virtsahapon tavoitepitoisuuteen seerumissa tähtäviä muutoksia hoitoon. Kihtikohtausten estohoitoa on syytä harkita (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iän perusteella (ks. kohta 5.2), mutta iäkkäiden potilaiden munuaisten toiminta on todennäköisemmin heikentynyt (ks. heikentyneeseen munuaisten toimintaan liittyvät annossuosituksukset). Valmisteen käytöstä hyvin iäkkäille (75-vuotiaille ja tätä vanhemmille) potilaille on vähän kokemusta.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Duzallo-hoito on vasta-aiheista potilailla, joilla munuaisten toiminta on vaikeasti heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min) tai joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, sekä potilailla, jotka saavat dialyysihoitoa tai jotka ovat saaneet munuaissiirteen (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Vaikutusmekanisminsa perusteella lesinuradi ei välttämättä tehoa näille potilaille (ks. kohta 5.1).

Duzallo-valmistetta on käytettävä varoen, jos potilaan kreatiniinipuhdistuma on vähintään 30 ml/min mutta alle 45 ml/min (lesinuradin käytöstä on vähän kokemusta potilailla, joiden laskennallinen kreatiniinipuhdistuma on alle 45 ml/min.)

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai B) (ks. kohta 5.2). Duzallo-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, joten Duzallo-valmisteelle ei voida antaa annossuosituksia.

Pediatriset potilaat

Duzallo-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Duzallo otetaan aamulla ruuan ja veden kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Tuumorilyysioireyhtymä tai Lesch-Nyhanin oireyhtymä.

Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 30 ml/min), loppuvaiheen munuaissairaus, munuaissiirre tai dialyysihoito (ks. kohta 4.2).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Todettu sydän- ja verisuonitauti

Duzallo-valmistetta ei suositella potilaille, joilla on epästabiili angina pectoris tai NYHA-luokan (New York Heart Association) III tai IV sydämen vajaatoiminta tai joiden korkea verenpaine ei ole hoitotasapainossa tai joilla on ollut viimeksi kuluneiden 12 kuukauden aikana sydäninfarkti, aivohalvaus tai syvä laskimotromboosi, koska tietoa lesinuradista ei ole riittävästi.

Hyöty-haittasapainoa on arvioitava yksilöllisesti ja jatkuvasti potilailla, joiden sydän- ja verisuonitauti on vakaa, ottaen huomioon uraattipitoisuuden pienentämisen hyödyt mahdolliseen sydämeen liittyvien riskien suurenemiseen nähden (ks. kohta 4.8).

Munuaisiin liittyvät tapahtumat

Lesinuradin 200 mg annoksen ja allopurinolin yhdistelmähoidon yhteydessä on havaittu enemmän seerumin kreatiniiniarvojen kohoamista. Kohonneet arvot liittyvät munuaisten lisääntyneeseen virtsahapon eritykseen. Duzallo-hoidon aloittamisen jälkeen voi ilmetä munuaisten toimintaan liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Munuaisten toiminta on arvioitava ennen Duzallo-hoidon aloittamista ja munuaisten toimintaa on seurattava säännöllisesti (esim. 4 kertaa vuodessa) kliinisen harkinnan mukaan, joka perustuu esimerkiksi munuaisten toimintaan lähtötilanteessa, hypovolemiaan, samanaikaiseen muuhun sairauteen tai samanaikaisesti käytettäviin lääkkeisiin. Potilaita, joiden seerumin kreatiniiniarvo kohoaa yli 1,5-kertaiseksi ennen hoitoa mitattuun arvoon nähden, on seurattava tarkasti. Duzallo-hoito on keskeytettävä, jos seerumin kreatiniiniarvo kohoaa yli kaksinkertaiseksi ennen hoitoa mitattuun arvoon nähden tai jos seerumin absoluuttinen kreatiniiniarvo on yli 4,0 mg/dl. Hoito on keskeytettävä, jos potilas ilmoittaa oireita, jotka saattavat viitata akuuttiin uraattinefropatiaan, kuten kipua kyljessä, pahoinvointia tai oksentelua, ja seerumin kreatiniinipitoisuus on mitattava viipymättä. Duzallo-hoitoa ei pidä aloittaa uudelleen, ellei seerumin poikkeaville kreatiniiniarvoille ole löytynyt muuta selitystä.

CYP2C9-genotyypin vaikutus

CYP2C9:n suhteen hitaiksi metaboloijiksi tiedettyjä potilaita on hoidettava varovaisuutta noudattaen, sillä lesinuradin munuaisiin liittyvien haittavaikutusten mahdollinen riski saattaa olla suurentunut (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Yliherkkysoireyhtymä, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Allopurinolin aiheuttamat yliherkkyysreaktiot voivat ilmetä monin eri tavoin, mm. makulopapulaarisena ihottumana, yliherkkysoireyhtymänä (tunnetaan myös lyhenteellä DRESS) ja Stevens-Johnsonin oireyhtymänä / toksisena epidermaalisen nekrolyysinä. Lääkkeen antoa ei pidä aloittaa uudelleen potilailla, joille kehittyy yliherkkysoireyhtymä tai Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Ihon yliherkkysoireiden hoidossa kortikosteroideista voi olla apua.

Duzallo ja kaikki lisäannokset allopurinolia on keskeytettävä välittömästi, kun allopurinoliin liittyvä ihottuma alkaa ensimmäisen kerran tai ilmenee muita oireita, jotka saattavat viitata allergiseen reaktioon, ja potilaille on annettava muuta hoitoa tarpeen mukaan.

Allopurinolin aiheuttamia yliherkkyysoireyhtiä voi esiintyä enemmän potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt ja jotka saavat diureetteja (erityisesti tiatsideja) ja Duzallo-valmistetta samanaikaisesti (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

HLA-B*5801-alleeli

HLA-B*5801-alleelin on osoitettu olevan yhteydessä allopurinoliin liittyvän yliherkkyysoireyhtymän ja Stevens-Johnsonin oireyhtymän / toksisen epidermaalisen nekrolyysin kehittymisen riskiin. HLA-B*5801-alleelin esiintymistiheys vaihtelee suuresti etnisten väestöryhmien välillä: han-kiinalaisilla se on jopa 20 %, thaimaalaisilla 8-15 %, korealaisilla noin 12 % ja japanilaista tai eurooppalaista alkuperää olevilla henkilöillä 1-2 %. HLA-B*5801-alleelin seulomista on harkittava ennen allopurinolihoitoa aloittamista potilasalaryhmissä, joissa tämän alleelin esiintyvyyden tiedetään olevan korkea. Krooninen munuaissairaus saattaa lisätä näiden potilaiden riskiä edelleen. Jos HLA-B*5801-genotyyppitystä ei ole saatavilla han-kiinalaista, thaimaalasta tai korealasta sukujuurta oleville potilaille, etuja on arvioitava ja harkittava perusteellisesti suhteessa mahdollisesti korkeampiin riskeihin ennen hoidon aloittamista. Genotyyppitystä ei ole käytetty muissa potilasryhmissä. Jos potilaan, erityisesti han-kiinalaista, thaimaalasta tai korealasta sukujuurta olevan potilaan, tiedetään kantavan HLA-B*5801:ä, allopurinolihoitoa ei pidä aloittaa, paitsi jos muita järkeviä hoitovaihtoehtoja ei ole ja etujen arvellaan olevan riskejä suuremmat. Yliherkkyysoireyhtymän tai Stevens-Johnsonin oireyhtymän / toksisen epidermaalisen nekrolyysin oireita on tarkkailtava erityisen valppaasti, ja potilaalle on kerrottava, että hoito on keskeytettävä heti ensimmäisten oireiden ilmaannuttua.

Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi saattaa silti ilmetä potilailla, joiden on havaittu olevan HLA-B*5801:n suhteen negatiivisia, etnisestä alkuperästä riippumatta.

Akuutit kihtikohtaukset

Duzallo-hoidon alkuvaiheessa saattaa ilmetä kihtikohtauksia. Tämä johtuu seerumin virtsahappopitoisuuden pienenemisestä ja siitä aiheutuvasta kudoksiin kertyneen uraatin mobilisaatiosta. Kihtikohtausten estohoitoa on syytä harkita (ks. kohta 4.2). Duzallo-hoitoa ei tarvitse keskeyttää kihtikohtauksen vuoksi. Kihtikohtaus hoidetaan samanaikaisesti potilaalle sopivalla tavalla. Duzallo-hoidon jatkaminen vähentää kihtikohtauksien esiintyvyyttä.

Virtsahappomunuaiskivien aiheuttamat tukkeumat

Asianmukainen allopurinolihoito saa lantion alueen suuret virtsahappomunuaiskivet liukenemaan. Tähän liittyy vähäinen mahdollisuus virtsaputken tukkeutumiseen.

Kilpirauhasen häiriöt

Pitkän aikavälin avoimessa jatkotutkimuksessa pitkään allopurinolihoitoa saaneilla potilailla (5,8 %) havaittiin kohonneita TSH-arvoja (> 5,5 µIU/ml). Potilailla, joilla kilpirauhasen toiminnassa esiintyy muutoksia, allopurinolia on käytettävä varoen.

Kliinisesti merkitykselliset yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

CYP3A:n substraatit

Lesinuradi on CYP3A:n heikko tai keskivahva induktori (ks. kohta 4.5). Lesinuradin aloittamiseen liittyviä vaikutuksia on odotettavissa 2-3 viikon jatkuvan Duzallo-yhdistelmähoidon jälkeen. Lipidiarvojen ja verenpaineen lisäseurantaa suositellaan potilaille, jotka käyttävät herkkiä CYP3A:n substraatteja lipidilääkkeinä (kuten lovastatiinia tai simvastatiinia) tai antihypertensiivisiä lääkkeitä (kuten amlodipiinia, felodipiinia tai nisoldipiinia), sillä niiden teho saattaa heikentyä (ks. kohta 4.5).

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, kuten suun kautta otettavat, injektoidavat, laastari- ja implantoitavat muodot, eivät välttämättä ole luotettavia, jos samanaikaisesti käytetään Duzallo-valmistetta. Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä muita ehkäisymenetelmiä, eikä heidän pidä luottaa pelkästään hormonaaliseen ehkäisyyn, kun he käyttävät Duzallo-valmistetta (ks. kohdat 4.5 ja 4.6).

Laktoosi-intoleranssi

Duzallo sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikaista käyttöä seuraavien kanssa ei suositella:

Salisylaattit ja ei-selektiiviset urikosuurisesti vaikuttavat aineet, kuten probenesidi

Salisylaattien yli 325 mg:n vuorokausiannokset saattavat vähentää lesinuradin kykyä pienentää seerumin virtsahappopitoisuutta, eikä niitä pidä antaa samanaikaisesti Duzallo-valmisteen kanssa. Salisylaattien korkeintaan 325 mg:n vuorokausiannosten suhteen ei ole rajoituksia (kardiovaskulaarinen suojaus).

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa asetyylisalisyylihappoa pienellä annoksella yhdessä allopurinolin tai febuksostaatin kanssa saaneilla potilailla havaittiin yhdenmukainen seerumin virtsahappopitoisuutta pienentävä vaikutus.

Oksipurinoli, joka on allopurinolin tärkein metaboliitti ja itsekin terapeuttisesti vaikuttava aine, erittyä munuaisten kautta samalla tavalla kuin uraatti.

Siksi lääkkeet, joiden tiedetään olevan ei-selektiivisiä urikosuurisesti vaikuttavia aineita, kuten probenesidi tai suuret salisylaattiannokset, voivat nopeuttaa oksipurinolin erittymistä. Tämä voi vähentää allopurinolia vaikuttavana aineena sisältävän Duzallo-valmisteen terapeuttista vaikutusta, mutta merkitys on arvioitava tapauskohtaisesti.

Ampisilliini/amoksisilliini

Potilailla, jotka saavat samanaikaisesti ampisilliinia tai amoksisilliinia allopurinolin kanssa, on ilmoitettu ihottuman esiintyvyyden lisääntyneen sellaisiin potilaisiin verrattuna, jotka eivät saa molempia lääkkeitä. Raportoidun yhteyden syytä ei ole varmistettu. On kuitenkin suositeltavaa, että allopurinolia vaikuttavana aineena sisältävää Duzallo-valmistetta saavilla potilailla käytetään jotakin muuta vaihtoehtoa ampisilliinille tai amoksisilliinille silloin, kun sellainen on saatavilla.

Didanosiiini

Terveillä vapaaehtoisilla ja HIV-potilailla, jotka saavat didanosiiinia, plasman didanosiiinin enimmäispitoisuus (C_{max}) ja pitoisuus-aikakuvaajan alle jäänyt pinta-ala suunnilleen kaksinkertaistui, kun samaan aikaan annettiin allopurinolihoitoa (300 mg kerran vuorokaudessa), mutta terminaaliseen puoliintumisaikaan tällä ei ollut vaikutusta. Näiden kahden vaikuttavan aineen samanaikaista antoa ei yleensä suositella. Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, didanosiiiniannoksen pienentäminen voi olla tarpeen, ja potilaita on seurattava tarkasti.

Epoksidihydrolaasin estäjät (esim. valproiinihappo ja valpromidi)

Mikrosomaalisen epoksidihydrolaasin (mEH) estäjät (kuten valproiinihappo ja valpromidi) saattavat häiritä lesinuradin metaboliaa. Duzallo-valmistetta ei pidä antaa mikrosomaalisen epoksidihydrolaasin estäjien kanssa.

Samanaikainen käyttö, joka on syytä ottaa huomioon:

Diureetit

Yliherkkyyden riskin on ilmoitettu kohonneen, kun allopurinolia on annettu diureettien, erityisesti tiatsidien kanssa, erityisesti potilaille, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4.4 ja kohta 5.1).

Angiotensiinikonvertaasientsyymien estäjät (ACE:n estäjät)

Allopurinolin ja ACE:n estäjien samanaikainen käyttö voi johtaa kohonneeseen yliherkkyyserisktiin, erityisesti jos munuaisten toiminta on jo heikentynyt.

6-merkaptopuriini ja atsatiopriini

6-merkaptopuriinin ja atsatiopriinin pitoisuudet seerumissa voivat kohota toksiselle tasolle, ellei annosta pienennetä. Allopurinolia vaikuttavana aineena sisältävää Duzallo-valmistetta ja 6-merkaptopuriinia tai atsatiopriinia käyttävien potilaiden on pienennettävä annostaan 25 %:iin aiotusta 6-merkaptopuriinin tai atsatiopriinin annoksesta. Potilaiden hoitovastetta on seurattava, ja heitä on seurattava tarkasti toksisuuden ilmenemisen varalta.

Solunsalpaajat

Annettaessa allopurinolia ja solunsalpaajia (esim. syklofosfamidia, doksorubisiinia, bleomysiiniä, prokarbatsiinia, alkyloivia aineita) verisoluissa ilmenee häiriöitä useammin kuin silloin, kun näitä vaikuttavia aineita annetaan yksin.

Siksi verisolumääriä on seurattava säännöllisin väliajoin.

Vidarabiini (adeniiniarabinosidi)

On olemassa näyttöä siitä, että adeniiniarabinosidin puoliintumisaika pitenee allopurinolin läsnä ollessa, ja siksi näiden kahden vaikuttavan aineen samanaikainen anto vaatii erityistä valppautta, jotta voimistuneet toksiset vaikutukset tunnistetaan.

CYP3A:n substraatit

Lesinuradi indusoi CYP3A:ta heikosti tai kohtalaisesti, mikä saattaa pienentää samanaikaisesti annettujen lääkkeiden altistuksia plasmassa, jos lääkkeet ovat herkkiä CYP3A:n substraatteja. Lesinuradin ja CYP3A:n substraattien yhteisvaikutustutkimuksissa terveillä tutkittavilla lesinuradi pienensi sildenafilin ja amlodipiinin pitoisuuksia plasmassa. HMG-CoA-reduktaasin estäjillä, jotka ovat herkkiä CYP3A:n substraatteja, saattaa olla yhteisvaikutuksia lesinuradin kanssa. Keskeisissä kliinisissä tutkimuksissa suuremmalla osalla (35 %) potilaista, jotka käyttivät lipidilääkkeitä tai antihypertensiivisiä lääkkeitä, jotka olivat CYP3A:n substraatteja, piti vaihtaa samanaikaisesti käytettävää lääkevalmistetta, kun he saivat lesinuradia 200 mg:n annoksella yhdessä ksantiinioksidaasin estäjän kanssa, verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä yhdessä ksantiinioksidaasin estäjän kanssa (28 %). Jos samanaikaisesti käytettävät lääkevalmisteet ovat CYP3A:n substraatteja, niiden tehon pienemisen mahdollisuus on otettava huomioon ja niiden tehoa (esim. verenpaineen ja kolesteroliarvojen suhteen) on seurattava (ks. kohta 4.4).

Siklosporiini

Allopurinoli voi nostaa plasman siklosporiinipitoisuutta samanaikaisessa käytössä.

Siklosporiinispesifisten haittavaikutusten kohonneen esiintyvyyden mahdollisuus on otettava huomioon. Samanaikaisesti annettu lesinuradi indusoi CYP3A:ta heikosti tai kohtalaisesti, mikä saattaa heikentää tätä vaikutusta tai ajan myötä kumota sen. Tietoja ei kuitenkaan ole saatavilla. Elinsiirtopotilailla siklosporiinipitoisuuksia on mitattava tiheästi, ja siklosporiiniannosta on tarpeen tullen muutettava, erityisesti Duzallo-hoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Lesinuradi on CYP3A:n heikko tai kohtalainen induktori, ja siksi se saattaa pienentää joidenkin hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden pitoisuuksia plasmassa ja siten vähentää ehkäisyvalmisteen tehoa (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

CYP2B6:n substraatit

In vitro -tietojen perusteella lesinuradi saattaa olla heikko CYP2B6:n induktori, mutta tätä yhteisvaikutusta ei ole kliinisesti tutkittu. Siksi on suositeltavaa, että samanaikaisesti lesinuradia saavia potilaita seurataan CYP2B6:n substraattien (esim. bupropioni, efavirentsi) tehon heikkenemisen varalta.

Terveillä tutkittavilla tai kihtipotilailla tehtyjen yhteisvaikutustutkimusten perusteella lesinuradilla ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei-steroidaalisten tulehduskipulääkkeiden eli NSAID-lääkkeiden (naprokseenin ja indometasiinin) tai kolkisiinin kanssa.

Teofylliini

Allopurinolin on raportoitu estäneen teofylliinin metaboloitumista. Yhteisvaikutuksen mekanismi saattaa selittyä sillä, että ksantiinioksidaasi osallistuu ihmisessä teofylliinin biotransformaatioon. Duzallo-hoitoa saavien potilaiden teofylliiniipitoisuuksia on seurattava.

Klooripropamidi

Jos allopurinolia vaikuttavana aineena sisältävää Duzallo-valmistetta annetaan samanaikaisesti klooripropamidin kanssa kun munuaisten toiminta on heikkoa, pitkittyneen hypoglykeemisen aktiivisuuden riski voi olla kohonnut.

CYP2C9:n estäjät ja induktorit

Lesinuradialtistus suurenee, kun sitä annetaan samanaikaisesti CYP2C9:n estäjien kanssa. Flukonatsoli, joka on CYP2C9:n keskivahva estäjä, suurensi lesinuradin AUC-arvoa (56 %) ja C_{max} -arvoa (38 %) sekä virtsaan muuttumattomana erittyneen lesinuradin määrää. Muiden CYP2C9:n keskivahvojen estäjien, kuten amiodaronin, odotetaan myös vaikuttavan saman verran lesinuradin farmakokinetiikkaan. Sen vuoksi Duzallo-valmistetta suositellaan käyttämään varovaisuutta noudattaen potilaille, jotka käyttävät CYP2C9:n keskivahvoja estäjiä. Lesinuradialtistuksen odotetaan pienenevän, kun sitä annetaan samanaikaisesti CYP2C9:n induktorien (kuten karbamatsepiinin, CYP2C9:n keskivahvan induktorin) kanssa. Tehon heikkenemistä on seurattava, kun Duzallo-valmistetta käytetään samanaikaisesti CYP2C9:n induktorin kanssa.

Kumariiniantikoagulantit

Kokeellisissa olosuhteissa on huomattu yhteisvaikutus allopurinolin ja kumariinien välillä. Kliininen merkitys on epäselvä. Mahdollinen yhteisvaikutus on otettava huomioon, kun suun kautta otettavia antikoagulantteja käyttävä potilas saa Duzallo-hoitoa. Kaikkia kumariiniantikoagulantteja saavia potilaita on seurattava tarkasti.

Alumiinihydroksidi

Allopurinolia sisältävien lääkkeiden vaikutus saattaa viivästyä, jos alumiinihydroksidia otetaan samanaikaisesti. Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, niiden ottamisen välillä on pidettävä vähintään kolmen tunnin tauko.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja lesinuradin käytöstä raskaana oleville naisille. On vain vähän tietoja allopurinolin käytöstä raskaana oleville naisille.

Lesinuradilla tehdyissä eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Allopurinolilla ei ole tehty riittäviä kokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Duzallo-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Naispotilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, ei pidä luottaa pelkästään hormonaaliseen ehkäisyyn (mukaan lukien suun kautta otettavat, injektioitavat, laastari- ja implantoitavat muodot) Duzallo-hoidon

aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Imetys

Allopurinoli ja sen metaboliitti oksipurinoli erittyvät ihmisen rintamaitoon. Duzallo-valmistetta ei suositella imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Lesinuradin ja allopurinolin vaikutusta ihmisten hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Lesinuradilla ei ole todettu olevan vaikutuksia uros- ja naarasrottien paritteluun tai hedelmällisyyteen. Allopurinolilla on tehty lisääntymistutkimuksia, joissa rotille ja kaneille on annettu jopa kaksikymmenkertaisia annoksia tavanomaiseen ihmiselle annettavaan annokseen verrattuna. Tutkimuksissa todettiin, että hedelmällisyys ei heikentynyt.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lesinuradilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Koska allopurinolia saavilla potilailla on kuitenkin ilmoitettu haittavaikutuksia, kuten uneliaisuutta, huimausta ja ataksiaa (ks. kohta 4.8), potilaiden on oltava varovaisia ennen kuin he lähtevät ajamaan autoa, käyttämään koneita tai muuten osallistumaan vaarallisiin toimiin, kunnes he ovat kohtuullisen varmoja siitä, että Duzallo ei vaikuta kielteisesti heidän kykyynsä ajaa autoa tai käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Lesinuradin 200 mg:n annoksen turvallisuutta arvioitiin vaiheen 3 kliinisissä yhdistelmähoitotutkimuksissa (jatkotutkimukset mukaan lukien). Lesinuradia 200 mg:n annoksella saaneilla potilailla yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia olivat influenssa, gastroesofageaalinen refluksitauti, päänsärky ja kohonnut veren kreatiniiniarvo. Munuaisten vajaatoimintaa, heikentynyttä munuaisten toimintaa ja munuaiskivitautia ilmeni vakavina haittavaikutuksina melko harvoin (alle 1 tapaus 100 potilasta kohti) (ks. taulukko 1). Kliinisissä tutkimuksissa useimmat haittavaikutukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita ja hävisivät, kun lesinuradihoitoa jatkettiin. Yleisin lesinuradihoidon lopettamiseen johtanut haittavaikutus oli kohonnut veren kreatiniiniarvo (esiintymistiheys 0,8 %).

Allopurinolin kohdalla haittavaikutusten ilmaantuvuus voi vaihdella annoksesta riippuen sekä myös yhteisannostelussa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmäluokituksen mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Taulukossa 1 on lueteltu kliinisissä tutkimuksissa todetut haittavaikutukset potilailla, jotka saivat lesinuradia annoksella 200 mg kerran vuorokaudessa yhdessä allopurinolin kanssa, sekä haittavaikutukset, jotka on varmistettu pelkällä allopurinolilla.

Taulukko 1 Haittavaikutukset elinjärjestelmän ja esiintyvyyden mukaan

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
<i>Infektiot</i>	Influenssa			Furunkuloosi
<i>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</i>				Angioimmunoblastinen T-solulymfooma
<i>Veri ja imukudos</i>				Agranulosytoosi*, aplastinen anemia*, trombosytopenia*
<i>Immuunijärjestelmä</i>		Yliherkkyys**		
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i>		Kuivuminen		Diabetes, hyperlipidemia
<i>Psyykkiset häiriöt</i>				Masennus
<i>Hermosto</i>	Päänsärky			Kooma, halvaus, ataksia, neuropatia, parestesia, uneliaisuus/unisuus, makuaistin heikentyminen,
<i>Silmät</i>				Kaihi, näköhäiriöt (näön heikentyminen ja näön sumeneminen), makularappeuma
<i>Kuulo ja tasapainoelin</i>				Huimaus
<i>Sydän</i>				Rasitusrintakipu, bradykardia
<i>Verisuonisto</i>				Korkea verenpaine
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	Ruokatorven refluksitauti	Pahoinvointi, oksentelu ja ripuli		Toistuva verioksentus, rasvaripuli, suutulehdus, muutokset ulostustiheydessä
<i>Maksa ja sappi</i>		Maksan toimintahäiriö	Hepatiitti	
<i>Iho ja ihonalainen kudος</i>	Ihottuma			Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, angioneuroottinen turvotus, lääkeihottuma, kaljuus, muutokset hiusten värissä

Elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos</i>				Myalgia
<i>Munuaiset ja virtsatie</i>		Munuaisten vajaatoiminta***, heikentynyt munuaisten toiminta, munuaiskivitaati	Virtsatiekivitaati	Hematuria, atsotemia
<i>Sukupuolielimet ja rinnat</i>				Miehen hedelmättömyys, erektiohäiriö, gynekomastia
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>				Turvotus, yleinen huonovointisuus, heikkous
<i>Tutkimukset</i>	Kohonnut kilpirauhasta stimuloivan hormonin pitoisuus****, kohonnut veren kreatiniiniarvo			

- * Hyvin harvoin on saatu ilmoituksia trombosytopeniasta, agranulosytoosista ja aplastisesta anemiasta, erityisesti henkilöillä, joilla munuaisten ja/tai maksan toiminta on heikentynyt
- ** Valoihottuma, valoherkkyysreaktio, allerginen dermatiitti, kutina ja nokkosihottuma.
- *** Sisältää termit: munuaisten vajaatoiminta, munuaisten pitkäaikainen vajaatoiminta ja munuaisten äkillinen vajaatoiminta.
- **** Kohonneen kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuuden ei asiaankuuluissa tutkimuksissa raportoitu vaikuttaneen vapaan T4:n pitoisuuteen, tai TSH-pitoisuudet viittasivat oireettomaan kilpirauhasen vajaatoimintaan.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Munuaisiin liittyvät tapahtumat

Duzallo, joka sisältää vaikuttavana aineena lesinuradia, aiheuttaa lisääntynyttä virtsahapon erittymistä munuaisista, mikä voi johtaa ohimenevästi kohoaviin seerumin kreatiniinipitoisuuksiin, munuaisiin liittyviin haittavaikutuksiin ja munuaiskiviin (ks. kohta 5.1).

Kardiovaskulaarinen turvallisuus

Satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa, kliinisissä yhdistelmähoitotutkimuksissa (CLEAR1 ja CLEAR2) merkittäviksi sydän- ja verisuonitapahtumiksi arvioitujen haittatahtumien ilmaantuvuudessa ei havaittu nousua (ks. kohta 5.1).

Yliherkkyys

Kliinisen tutkimusohjelman aikana lesinuradin käytön yhteydessä on ilmoitettu harvoin yliherkkyystapauksia (valoihottumaa, valoherkkyysreaktiota, allergista dermatiittia, kutinaa ja nokkosihottumaa). Yksikään tapauksista ei ollut vakava eikä edellyttänyt sairaalahoitoa.

Immuunijärjestelmä

Yliherkkyysoireet voivat ilmetä kuumeena, ihoreaktioina, vilunväristyksinä ja nivelkipuna. Viivästynyt monen elimen yliherkkyysoireyhtymä (tunnetaan yliherkkyysoireyhtymänä tai lyhenteellä DRESS), johon voi liittyä kuumetta, ihottumaa, verisuonitulehdusta, imusolmuketautia, pseudolymfooma, nivelkipua, leukopeniaa, eosinofiliaa, hepatosplenomegaliaa, poikkeavaa maksan toimintaa ja sappitiekato (maksan sappiteiden tuhoutuminen ja katoaminen) ja jota esiintyy monenlaisina yhdistelminä. Tällä voi olla vaikutusta myös muihin elimiin (esim. maksa, keuhkot, munuaiset, haima, sydänlihaksen ja paksusuoli). Jos tällaisia reaktioita esiintyy, missä hoidon vaiheessa tahansa, Duzallo-hoito on välittömästi ja pysyvästi keskeytettävä. Lääkkeen antoa ei pidä aloittaa uudelleen potilailla, joille kehittyy yliherkkyysoireyhtymä. Kun yleistyneitä yliherkkyysoireyhtymiä on esiintynyt, potilas on yleensä kärsinyt munuaisten ja/tai maksan sairaudesta, erityisesti kun tilanne on vaatinut potilaan hengen.

Ihoreaktiot

Ihoreaktiot ovat tavallisimpia reaktioita, ja niitä saattaa esiintyä missä hoidon vaiheessa tahansa. Ne voivat olla kutiavia, täplämäisiä, joskus suomuisia, joskus niissä on purppuraa ja ne ovat harvoin rakkuloivia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi. Suurimmillaan Stevens-Johnsonin oireyhtymän ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin tai muiden vakavien yliherkkyysoireyhtymien riski on ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Lääkkeen antoa ei pidä aloittaa uudelleen potilailla, joille kehittyy Stevens-Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [Liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Lesinuradi

Yliannostukseen ei ole erityistä hoitoa eikä yliannostuksen oireita ole varmistettu.

Allopurinoli

Kirjallisuuden perusteella ja yhden yksittäisen 20 g:n allopurinoliannoksen nielemisen jälkeen yhdellä potilaalla esiintyi oireita, kuten pahoinvointia, oksentelua, ripulia ja pyöräyttävää oloa. Toisella potilaalla 22,5 g allopurinolia ei aiheuttanut lainkaan haittavaikutuksia. Spesifistä antidootia ei tunneta.

Jos epäillään yliannostusta, potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa ja tukihoidoa, kuten huolehdittava potilaan riittävästä nestetasapainosta. Imeytymistä vähentävät tai eliminaatiota lisäävät toimenpiteet, kuten hemodialyysi, ovat aiheellisia erityisesti atsatiopriinin tai 6-merkaptopuriinin samanaikaisen käytön yhteydessä (hemodialyysia voidaan harkita potilailla, joilla munuaisten toiminta on vaikeasti heikentynyt tai jotka kärsivät vaikeasta maksan vajaatoiminnasta).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Kihtilääkkeet, virtsahapon erityistä estävät lääkkeet
ATC-koodi: M04AA51

Vaikutusmekanismi

Duzallo sisältää lesinuradia ja allopurinolia, kahta anti-hyperurikeemisesti vaikuttavaa ainetta, joiden vaikutusmekanismit ovat toisiaan täydentäviä.

Lesinuradi on selektiivinen virtsahapon takaisinimeytymisen estäjä, joka estää virtsahapon kuljettajaproteiinia (URAT1). URAT1 on pääasiallisesti vastuussa munuaistiehyen luumenista suodattuneen virtsahapon takaisinimeytymisestä. URAT1:tä estämällä lesinuradi lisää virtsahapon eritystä ja siten pienentää seerumin virtsahappopitoisuutta. Lesinuradi estää myös OAT4:ää, joka on diureettien aiheuttamaan hyperurikemiaan liittyvä virtsahapon kuljettajaproteiini.

Kun lesinuradia käytetään yhdessä ksantiinioksidaasin estäjän kanssa, se lisää virtsahapon eritystä ja vähentää virtsahapon tuotantoa, mikä pienentää seerumin virtsahappopitoisuutta entisestään.

Allopurinoli on ksantiinioksidaasin estäjä. Allopurinoli ja sen tärkein metaboliitti, oksipurinoli, alentavat virtsahapon pitoisuutta plasmassa ja virtsassa estämällä ksantiinioksidaasientsyymiä, joka katalysoi hypoksantiinin oksidaatiota ksantiiniksi ja ksantiinin oksidaatiota virtsahapoksi. Puriinikatabolian estymisen lisäksi joillakin, mutta ei kaikilla hyperurikeemisillä potilailla puriinien de novo -biosynteesi vähenee hypoksantiini-guaaniinfosforibosyyli transferaasin feedback-eston kautta. Muita allopurinolin metaboliitteja ovat allopurinoli-ribosidi ja oksipurinoli-7-ribosidi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kerran vuorokaudessa annetun lesinuradin 200 mg:n annoksen tehoa tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa 812 aikuispotilaalla (11 % näistä potilaista oli iäkkäitä, vähintään 65-vuotiaita), joilla oli hyperurikemia ja kihti, yhdessä allopurinolin kanssa (CLEAR1 ja CLEAR2). Kaikki tutkimukset kestivät 12 kuukautta, ja potilaat saivat kihtikohtauksia ehkäisevänä hoitona kolkisiinia tai ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä lesinuradihoidon ensimmäisten 5 kuukauden aikana.

Duzallo riittämättömän vasteen saaneilla potilailla

CLEAR1- ja CLEAR2-tutkimuksiin osallistui kihtipotilaita, jotka saivat allopurinolia vakaalla annoksella, joka oli vähintään 300 mg (tai 200 mg, jos potilaan munuaisten toiminta oli heikentynyt kohtalaisesti), ja joiden seerumin virtsahappopitoisuus oli yli 6,5 mg/dl ja jotka olivat ilmoittaneet vähintään 2 kihtikohtausta edellisten 12 kuukauden aikana. Molemmissa tutkimuksissa 61 %:lla potilaista munuaisten toiminta oli lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt ja 19 %:lla oli kihtikyhmyjä lähtötilanteessa. Potilaat jatkoivat samalla allopurinoliannoksella ja heidät satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan 200 mg lesinuradia, 400 mg lesinuradia tai lumelääkettä kerran vuorokaudessa.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma sekä CLEAR1- että CLEAR2-tutkimuksessa oli seerumin virtsahappopitoisuuden tavoitearvon, alle 6 mg/dl, kuukauteen 6 mennessä saavuttaneiden potilaiden osuus. Molemmissa tutkimuksissa merkitsevästi suurempi osa potilaista, jotka saivat 200 mg lesinuradia yhdessä ≥ 300 mg/vrk allopurinolin kanssa (potilailla, joilla munuaisten toiminta oli kohtalaisesti heikentynyt, ≥ 200 mg/vrk), saavutti seerumin virtsahappopitoisuuden tavoitearvon, alle 6 mg/dl, kuukauteen 6 mennessä ja kuukauteen 12 mennessä verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä yhdessä allopurinolin kanssa (ks. taulukko 3).

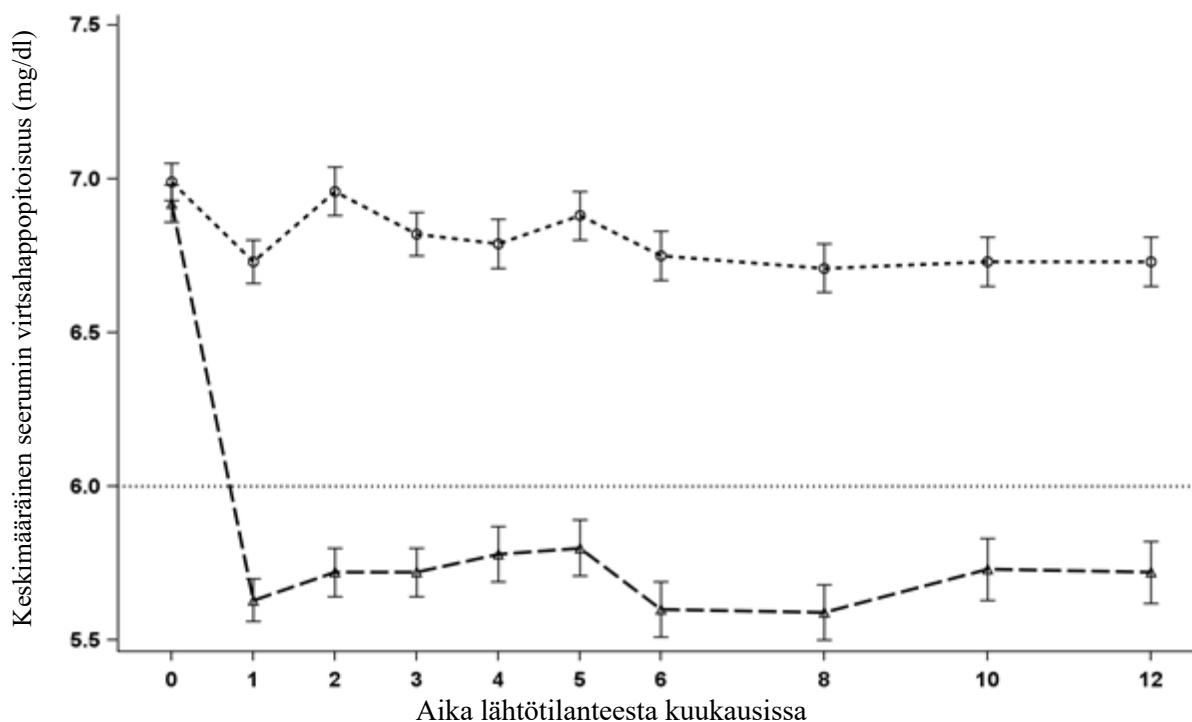
Vakaa pitkäkestoinen vaste osoitettiin suuremmalle osalle potilaista, jotka saivat 200 mg lesinuradia yhdessä allopurinolin kanssa ja saavuttivat seerumin virtsahappopitoisuuden tavoitearvon jokaisella käynnillä 3 peräkkäisenä kuukautena (kuukautena 4, 5 ja 6), verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä yhdessä allopurinolin kanssa (ks. taulukko 3).

Taulukko 3 Seerumin virtsahappopitoisuuden tavoitearvon (alle 6 mg/dl) saavuttaneiden, lesinuradia yhdessä allopurinolin kanssa saaneiden potilaiden osuus – CLEAR1- ja CLEAR2-tutkimusten yhdistetyt tulokset

	Seerumin virtsahappopitoisuuden tavoitearvon (< 6,0 mg/dl) saavuttaneiden potilaiden osuus N (%)		Osuuksien välinen ero (95 %:n luottamusväli)
Ajankohta	Lumelääke + allopurinoli N = 407	Lesinuradi 200 mg + allopurinoli N = 405	Lesinuradi 200 mg vs. lumelääke
Kuukaudet 4, 5 ja 6	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21; 0,32)
Kuukausi 6	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23; 0,36)
Kuukausi 12	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18; 0,31)

Lumelääkkeeseen verrattuna allopurinolin lisälääkkeenä käytetty lesinuradi pienensi keskimääräistä seerumin virtsahappopitoisuutta, ja vaikutus oli pitkäkestoinen hoitoa jatkaneilla potilailla (ks. kuva 1).

Kuva 1 Virtsahapon keskimääräiset pitoisuudet yhdistetyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa lesinuradia annettiin yhdessä allopurinolin kanssa potilaille, joiden vaste pelkälle allopurinolille oli riittämätön (sUA ≥ 6 mg/dl).



Hoitoryhmä: --o-- Lumelääke + allopurinoli, -Δ- Lesinuradi 200 mg + allopurinoli

Kaikissa tutkimuksissa suurempi osa potilaista, jotka saivat 200 mg lesinuradia yhdessä allopurinolin kanssa, verrattuna lumelääkettä yhdessä allopurinolin kanssa saaneisiin, saavutti seerumin virtsahappopitoisuuden alle 5 mg/dl kuukauteen 6 mennessä (CLEAR1: 29 % vs. 10 %; CLEAR2: 35 % vs. 5 %).

Ensisijainen päätemuuttuja potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt

Kokonaispopulaatiota vastaavalla tavalla niiden potilaiden osuus, joilla oli lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (laskennallinen kreatiniinipuhdistuma 30-89 ml/min) ja jotka olivat saavuttaneet seerumin virtsahappopitoisuuden tavoitearvon kuukauden 6 kohdalla, oli 56 % lesinuradia 200 mg:n annoksella yhdessä allopurinolin kanssa saaneilla ja 29 % lumelääkettä yhdessä allopurinolin kanssa saaneilla potilailla, kun annokset vaihtelivat 200 mg:sta 900 mg:aan.

Kliiniset tulokset – hoitoa vaatineet kihtikohtaukset

Hoitoa vaatineiden kihtikohtausten määrät olivat pieniä ja verrattavissa hoitoa vaatineiden kihtikohtausten määrään lumelääkkeen käytön yhteydessä satunnaistettujen tutkimusten viimeisten 6 kuukauden aikana (kun kihtikohtauksia ehkäisevä hoito oli lopetettu) ja pistemäärän mediaani oli nolla. Pitkäaikaisissa kontrolloimattomissa jatkotutkimuksissa hoitoa vaatineiden kihtikohtausten määrä pieneni edelleen 60 %:lla tutkittavista, jotka siirtyivät jatkotutkimuksiin ja jatkoivat lesinuradihoitoa 200 mg:n annoksella yhdessä allopurinolin tai febuksostaatin kanssa korkeintaan yhden ylimääräisen hoitovuoden ajan.

Kliiniset tulokset - tiatsidien samanaikainen käyttö

Lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa tiatsididiureetteja yhdessä allopurinolin kanssa saaneilla potilailla havaittiin yhdenmukainen seerumin virtsahappopitoisuutta pienentävä vaikutus.

Kliiniset tulokset - munuaistapahtumat

Kahdessa 12 kuukauden pituisessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa lesinuradin ja allopurinolin yhdistelmää verrattiin pelkkään allopurinoliin (lumelääke), seerumin kreatiniiniarvot suurenivat 1,5-2-kertaisiksi lähtötilanteeseen nähden 4,4 %:lla lesinuradia 200 mg:n annoksella saaneista potilaista ja 2,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista; seerumin kreatiniiniarvot suurenivat vähintään kaksinkertaisiksi lähtötilanteeseen nähden 1,5 %:lla lesinuradia 200 mg:n annoksella saaneista potilaista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Nämä kohonneet seerumin kreatiniiniarvot yleensä laskivat itsestään, useimmiten ilman hoidon keskeyttämistä. Munuasiin liittyviä haittavaikutuksia ilmoitettiin potilailla, jotka saivat lesinuradia 200 mg:n annoksella (4,9 %), ja potilailla, jotka saivat lumelääkettä (4,2 %). Hoidon keskeytti kummassakin ryhmässä 1,0 % potilaista (ks. kohta 4.4).

Yleisin munuasiin liittyvä haittavaikutus oli veren kohonnut kreatiniiniarvo (3,7 %:lla lesinuradia 200 mg:n annoksella saaneista, kun lumelääkeryhmässä vastaava osuus oli 2,2 %). Potilailla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta, munuasiin liittyvien haittavaikutusten ilmaantuvuus oli samansuuruinen kaikissa hoitoryhmissä: lesinuradi 200 mg (13,4 %) ja lumelääke (12,5 %). Vakavia munuasiin liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaisten äkillistä vajaatoimintaa ja heikentynyttä munuaisten toimintaa, ilmoitettiin potilailla, jotka saivat lumelääkettä (0,2 %), mutta ei potilailla, jotka saivat lesinuradia 200 mg:n annoksella.

Pitkäaikaisten 52 kuukauteen asti jatkuneiden jatkotutkimusten tulosten perusteella munuasiin liittyvä turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen lumekontrolloiduissa tutkimuksissa havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Potilaat, joilla oli aiemmin ollut munuaiskiviä, saivat osallistua 12 kuukauden pituisiin tutkimuksiin, joissa arvioitiin lesinuradin ja allopurinolin yhdistelmää. Näissä tutkimuksissa ilmoitettiin munuaiskivihaittavaikutuksia (joista yleisin oli munuaiskivitauti) potilailla, jotka olivat saaneet lesinuradia 200 mg:n annoksella (0,5 %) ja lumelääkettä (1,2 %).

Kliiniset tulokset - kardiovaskulaarinen turvallisuus

Satunnaistetuissa, kaksoissokkoutetuissa, lumekontrolloiduissa, kliinisissä yhdistelmähoitotutkimuksissa merkittäviksi sydän- ja verisuonitapahtumiksi arvioitujen haittatapahtumien (kardiovaskulaarinen kuolema, muu kuin kuolemaan johtanut sydäninfarkti tai muu kuin kuolemaan johtanut aivohalvaus) ilmaantuvuudet olivat 100 potilasvuoden altistusta kohti 0,60 (95 %:n luottamusväli 0,15, 2,41) lumehoidossa ja 0,61 (95 %:n luottamusväli 0,15, 2,43) lesinuradin 200 mg:n annoksella, kun näitä käytettiin yhdessä allopurinolin kanssa (CLEAR1 ja CLEAR2). Syy-yhteyttä lesinuradiin ei ole varmistettu.

Samoin tutkimuksissa kaikilla CLEAR1- ja CLEAR2-tutkimuksen potilailla, joilla ilmeni merkittäviksi sydän- ja verisuonitapahtumaksi arvioitu haittatapahtuma ja jotka olivat saaneet lesinuradia 200 mg:n annoksella, oli ollut aiemmin sydämen vajaatoiminta, aivohalvaus tai sydäninfarkti. Lähtötilanteessa suuren kardiovaskulaarisen riskin ryhmään (määriteltiin ohimenevän aivoverenkiertohäiriön, rasisurintakivun, sydämen vajaatoiminnan, sydäninfarktin, ääreisverisuonien sairauden ja/tai aivohalvauksen perusteella) kuuluneiden potilaiden alaryhmän post-hoc-analyysit osoittivat, että merkittäviksi sydän- ja verisuonitapahtumiksi arvioitujen haittatapahtumien ilmaantuvuus oli 0/39 lumelääkettä saaneilla ja 2/43 potilailla, jotka saivat lesinuradia 200 mg:n annoksella.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Duzallo-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheessa hyperurikemian hoito ja ehkäisy (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lesinuradi

Lesinuradin absoluuttinen hyötyosuus on noin 100 %. Lesinuradi imeytyy nopeasti suun kautta antamisen jälkeen. Duzallo-valmisteen antaminen runsaasti rasvaa/kaloreita sisältävän aterian yhteydessä ei vaikuttanut lesinuradin AUC-arvoon, kun taas C_{max} pieneni 46 % ja T_{max} piteni 2 tunnista 4,5 tuntiin verrattuna paasto-olosuhteissa tapahtuneeseen antoon.

Kliinisissä tutkimuksissa lesinuradi annettiin aterian yhteydessä, koska seerumin virtsahappopitoisuus pieneni enemmän ravituissa olosuhteissa (ks. kohta 4.2).

Lesinuradi annetaan lesinuradin atropisomeerien 50:50-suhteisena seoksena. Atropisomeerien 1 ja 2 AUC₀₋₂₄-arvojen suhde oli 44:56, koska atropisomeeri 1 metaboloituu tehokkaammin kuin atropisomeeri 2, minkä seurauksena atropisomeerin 1 altistus plasmassa on pienempi kuin atropisomeerilla 2.

Allopurinoli

Allopurinoli imeytyy nopeasti maha-suolikanavasta, ja sen puoliintumisajaksi plasmassa on raportoitu noin yksi tunti.

Duzallo-valmisteen antaminen runsaasti rasvaa/kaloreita sisältävän aterian yhteydessä ei vaikuttanut allopurinolin AUC-arvoon, kun taas C_{max} pieneni 18 % ja T_{max} piteni 1,25 tunnista 3 tuntiin verrattuna paasto-olosuhteissa tapahtuneeseen antoon. Ruualla ei ollut vaikutusta oksipurinolin AUC- ja C_{max} -arvoon.

Jakautuminen

Lesinuradi

Lesinuradi sitoutuu voimakkaasti (yli 98-prosenttisesti) plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Sitoutuminen plasman proteiineihin ei ole merkittävästi erilainen potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta tai jotka kärsivät maksan vajaatoiminnasta. Laskimoon annetun lesinuradin keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus oli noin 20 l. Lesinuradin AUC- ja C_{max} -arvojen keskimääräinen suhdeluku plasman ja veren välillä oli noin 1,8, mikä viittaa siihen, että se ei tunkeutunut tai jakautunut voimakkaasti punasoluihin.

Allopurinoli

Allopurinolin sitoutuminen plasman proteiineihin on häviävän pientä, eikä proteiineihin sitoutumisessa esiintyvän vaihtelun arvella muuttavan puhdistumaa merkittävästi. Allopurinolin näennäinen jakautumistilavuus on noin 1,6 litraa/kg, mikä viittaa suhteellisen runsaaseen imeytymiseen kudoksissa. Allopurinolin kudospitoisuuksia ihmisillä ei ole ilmoitettu, mutta on todennäköistä, että allopurinolin ja oksipurinolin pitoisuudet ovat suurimmillaan maksassa ja ohutsuolen limakalvolla, missä ksantiinioksidaasin aktiivisuus on korkea.

Biotransformaatio

Lesinuradi

Lesinuradi metaboloituu oksidatiivisesti lähinnä sytokromi P450 (CYP) 2C9:n välityksellä välituotemetaboliitiksi M3c (ei todeta *in vivo*), minkä jälkeen se metaboloituu mikrosomaalisen epoksidihydrolaasin (mEH:n) välityksellä metaboliitiksi M4. CYP1A1, CYP2C19 ja CYP3A vaikuttavat lesinuradin metaboliaan erittäin vähän. Atropisomeeri 1 metaboloituu tehokkaasti CYP2C9:n välityksellä, kun taas atropisomeeri 2 metaboloituu erittäin vähän sekä CYP2C9:n että CYP3A4:n välityksellä. Metaboliittien ei tiedetä vaikuttavan lesinuradin virtsahappopitoisuutta pienentävään vaikutukseen.

Allopurinoli

Allopurinolin tärkein metaboliitti on oksipurinoli. Muita allopurinolin metaboliitteja ovat allopurinoli-ribosidi ja oksipurinoli-7-ribosidi.

Eliminaatio

Lesinuradi

Munuaispuhdistuma on 25,6 ml/min (variaatiokerroin = 56 %). Lesinuradi sitoutuu voimakkaasti proteiineihin ja sen munuaispuhdistuma on suuri (verrattuna tyypilliseen ihmisen glomerulusten suodatusnopeuteen), mikä viittaa siihen, että aktiivisella erityksellä on suuri merkitys lesinuradin erittymisessä munuaisten kautta. 7 päivän sisällä radioaktiivisesti merkityn lesinuradin kerta-annoksen antamisen jälkeen annetusta radioaktiivisesta annoksesta 63 % erittyi virtsaan ja 32 % erittyi ulosteeseen. Suurin osa virtsaan erittyneestä radioaktiivisuudesta (yli 60 % annoksesta) erittyi ensimmäisten 24 tunnin aikana. Virtsassa oli muuttumatonta lesinuradia noin 30 % annoksesta. Lesinuradin eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli noin 5 tuntia kerta-annoksen antamisen jälkeen. Lesinuradi ei kerry elimistöön toistuvien annosten jälkeen.

Allopurinoli

Noin 20 % suun kautta otetusta allopurinolista erittyy ulosteeseen. Allopurinoli eliminoituu pääasiassa metaboloitumalla ksantiinioksidaasin ja aldehydioksidaasin vaikutuksesta oksipurinoliksi, ja alle 10 % muuttumattomasta vaikuttavasta aineesta erittyy virtsaan. Allopurinolin puoliintumisaika plasmassa on noin 0,5-1,5 tuntia.

Oksipurinoli on heikompi ksantiinioksidaasin estäjä kuin allopurinoli, mutta oksipurinolin puoliintumisaika plasmassa on hyvin paljon pidempi. Arviot vaihtelevat ihmisellä 13 tunnista 30 tuntiin. Siksi ksantiinioksidaasin esto pysyy tehokkaana 24 tunnin ajan yhdellä allopurinolin kerta-annoksella vuorokaudessa. Potilailla, joilla munuaisten toiminta on normaalia, oksipurinolia kertyy vähitellen, kunnes plasman oksipurinolipitoisuudessa saavutetaan tasapainotila. Tällaisilla

potilailla, jotka ottavat 300 mg allopurinolia vuorokaudessa, oksipurinolin pitoisuus plasmassa on yleensä 5-10 mg/litra.

Oksipurinoli eliminoituu muuttumattomana virtsaan, mutta sen eliminaation puoliintumisaika on pitkä munuaistiehyissä tapahtuvan takaisinimeytymisen vuoksi. Eliminaation puoliintumisajalle raportoidut arvot vaihtelevat 13,6 tunnista 29 tuntiin. Suuret eroavuudet näissä arvoissa saattavat johtua vaihtelusta tutkimusasetelmassa ja/tai potilaiden kreatiniinipuhdistumassa.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Toistuvien kerran vuorokaudessa annettujen lesinuradiannosten jälkeen ei todettu viitteitä ajasta riippuvaisista muutoksista farmakokinetiikassa ja annos-pitoisuussuhde säilyi.

Yhteisvaikutusten arviointi *in vitro*

Lesinuradi metaboloituu pääasiassa CYP2C9:n ja mEH:n välityksellä ja vähemmän CYP1A1:n, CYP2C19:n ja CYP3A:n välityksellä. *In vitro* lesinuradi on CYP2C8:n, mutta ei CYP1A2:n, CYP2B6:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n, CYP2D6:n, CYP3A4:n tai mEH:n estäjä. Lisäksi lesinuradi indusoi CYP2B6- ja CYP3A -entsyymejä konstitutiivisen androstaanireseptorin (CAR)/pregnaani X -reseptorin (PXR) kautta. *In vivo* lesinuradi ei ole CYP2C9:n eikä -2C8:n estäjä eikä induktori, mutta se on CYP3A:n heikko tai keskivahva induktori. CYP2B6 -entsyymiä ei ole tutkittu *in vivo*.

Lesinuradi on OATP1B1:n, OAT1:n, OAT3:n ja OCT1:n substraatti. Lesinuradi on OATP1B1:n, OAT1:n, OAT3:n, OAT4:n ja OCT1:n estäjä *in vitro* kliinisesti merkityksellisillä pitoisuuksilla plasmassa. Lesinuradi ei kuitenkaan vaikuttanut OATP1B1:n, OAT1:n, OAT3:n ja OCT1:n aktiivisuuteen *in vivo*. Lesinuradi ei ole P-glykoproteiinin, BCRP:n, OATP1B3:n, MRP2:n, MRP4:n, OCT2:n, MATE1:n MATE2-K:n tai BSEP:n estäjä *in vitro*.

Erityisryhmät

Heikentynyt munuaisten toiminta

Lesinuradi

Korkeintaan 12 kuukauden ajan hoitoa saaneiden kihtipotilaiden kliinisten tulosten populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan lesinuradialtistus suureni arviolta noin 12 % potilailla, joilla oli lievästi heikentynyt munuaisten toiminta, 31 % potilailla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta, ja 65 % potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta, verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali.

Kun potilaille, joiden munuaisten toiminta oli heikentynyt, annettiin kerta-annos lesinuradia ja verrattiin potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaali, lesinuradin C_{max} oli 36 % ja AUC 30 % suurempi (200 mg) potilailla, joilla oli lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (eCrCL 60-89 ml/min), C_{max} 20 % ja AUC 73 % suurempi (200 mg) ja C_{max} 3 % ja AUC 50 % suurempi (400 mg) potilailla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (eCrCL 30-59 ml/min), ja C_{max} 13 % suurempi ja AUC 113 % suurempi (400 mg) potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (eCrCL < 30 ml/min).

Allopurinoli

Allopurinolin ja oksipurinolin puhdistuma vähenee selvästi potilailla, joilla munuaisten toiminta on heikentynyt, mikä johtaa pitkäaikaisessa hoidossa korkeampiin pitoisuuksiin plasmassa. Potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt ja joiden kreatiniinipuhdistuma-arvot olivat 10–20 ml/min, oksipurinolin pitoisuudet plasmassa olivat noin 30 mg/litra pitkäaikaisessa hoidossa annoksella 300 mg allopurinolia vuorokaudessa. Tämä pitoisuus saavutettaisiin potilailla, joilla munuaisten toiminta on normaalia, 600 mg:n vuorokausiannoksella. Allopurinoliannosta on siksi pienennettävä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (ks. kohta 4,2).

Maksan vajaatoiminta

Kun lesinuradin 400 mg:n kerta-annos annettiin potilaille, joilla oli lievä (Child-Pugh-luokka A) tai kohtalainen (Child-Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta, lesinuradin C_{max} -arvot olivat samanlaiset ja lesinuradin AUC-arvo oli 7 % suurempi potilailla, joilla oli lievä maksan vajaatoiminta, ja 33 % suurempi potilailla, joilla oli kohtalainen maksan vajaatoiminta, verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaali. Potilaista, joilla on vaikea (Child-Pugh-luokka C) maksan vajaatoiminta, ei ole kliinisiä kokemuksia.

CYP2C9:n suhteen hitaat metaboloijat

Noin puolet lesinuradin suun kautta annetusta annoksesta poistuu CYP2C9 -välitteisellä metaboliolla. CYP2C9-genotyypin vaikutusta lesinuradin farmakokinetiikkaan tutkittiin 8 terveellä tutkittavalla ja 59 kihtipotilaalla, joille annettiin lesinuradia vuorokausiannoksella 200-600 mg ilman ksantiinioksidaasin estäjää tai sen kanssa. 400 mg:n annoksella CYP2C9:n suhteen nopeisiin metaboloijiin (CYP2C9 *1/*1 [N = 41]) verrattuna CYP2C9:n suhteen keskinopeilla metaboloijilla todettiin suuremmat lesinuradialtistukset (CYP2C9 *1/*3 [N = 4], AUC-arvo suureni noin 22 %), kuten myös CYP2C9:n suhteen hitailla metaboloijilla (CYP2C9 *3/*3 [N = 1], AUC-arvo suureni noin 111 %), sekä lesinuradin voimakkaampi erittyminen munuaisten kautta. Yksittäiset arvot sopivat kuitenkin hyvin nopeilla metaboloijilla todetulle vaihteluvälille.

Duzallo-valmistetta on käytettävä varovaisuutta noudattaen potilaille, joiden tiedetään tai epäillään aiempien tietojen tai muista CYP2C9:n substraateista saatujen kokemusten perusteella olevan CYP2C9:n suhteen hitaita metaboloijia (ks. kohta 4.4).

Muut erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella iällä, sukupuolella, rodulla ja etnisellä taustalla ei ole kliinisesti merkittävää vaikutusta lesinuradin farmakokinetiikkaan. Farmakokineettisen mallinnuksen simulaatioiden perusteella potilailla, joiden munuaisten toiminta on kohtalaisesti heikentynyt ja joiden CYP2C9 -aktiivisuus on vähentynyt (potilas käyttää samanaikaisesti CYP2C9:n estäjää tai on CYP2C9:n suhteen hidas metaboloija), AUC-arvon ennustetaan suurenevan suunnilleen 200 % verrattuna potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti ja joiden CYP2C9 -aktiivisuus ei ole heikentynyt.

Farmakokinetiikka iäkkäillä potilailla

Allopurinolin kinetiikka ei todennäköisesti muutu muutoin kuin munuaisten toiminnan heikentymisen takia (ks. kohta 5.2 Heikentynyt munuaisten toiminta).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lesinuradi

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Allopurinoli

Eläinkokeissa suurten allopurinoliannosten käyttö aiheutti ksantiinipresipitaattien muodostumista, mikä johti muutoksiin virtsateissä.

Tähän päivään mennessä tehdyissä *in vitro*- ja *in vivo*-tutkimuksissa ei olla nähty viitteitä mutageenisestä tai karsinogeenisestä potentiaalista.

Yhdessä tutkimuksessa hiirille tiineyspäivinä 10 tai 13 vatsaonteloon annetut 50 mg/kg tai 100 mg/kg annokset aiheuttivat poikkeamia sikiöissä. Samanlaisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa tiineyspäivänä 12 annetuilla 120 mg/kg annoksilla ei kuitenkaan havaittu poikkeamia.

Laajoissa tutkimuksissa, joissa hiirille annettiin suun kautta suuria, jopa 100 mg/kg vuorokausiannoksia, rotille jopa 200 mg/kg vuorokausiannoksia ja kaneille jopa 150 mg/kg vuorokausiannoksia allopurinolia tiineyspäivinä 8-16, ei havaittu teratogeenisiä vaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Hydroksipropyyliselluloosa
Mikrokiteinen selluloosa
Laktoosimonohydraatti
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi
Titaanidioksidi (E171)
Triasetiini
Keltainen rautaoksidi (E172)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpinäkymätön (PVC/PVdC/alumiini) läpipainopakkaus.
Pakkaukset, joissa on 10, 30 tai 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksa
Puh/Tel: + 49-241-569-0

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- Kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULOMPI PAHVIKOTELO 10, 30 ja 100 kalvopäällysteiselle tabletille

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duzallo 200 mg / 200 mg kalvopäällysteinen tabletti
allopurinoli/lesinuradi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg allopurinolia ja 200 mg lesinuradia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1300/001 30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/18/1300/002 100 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/18/1300/005 10 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

duzallo 200 mg / 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duzallo 200 mg / 200 mg kalvopäällysteinen tabletti
allopurinoli/lesinuradi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Grünenthal GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULOMPI PAHVIKOTELO 10, 30 ja 100 kalvopäällysteiselle tabletille

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duzallo 300 mg / 200 mg kalvopäällysteinen tabletti
allopurinoli/lesinuradi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg allopurinolia ja 200 mg lesinuradia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia
100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1300/003	30 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/18/1300/004	100 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/18/1300/006	10 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

duzallo 300 mg / 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Duzallo 300 mg / 200 mg kalvopäällysteinen tabletti
allopurinoli/lesinuradi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Grünenthal GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Duzallo 200 mg / 200 mg kalvopäällysteinen tabletti allopurinoli/lesinuradi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Duzallo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Duzallo-valmistetta
3. Miten Duzallo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Duzallo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Duzallo on ja mihin sitä käytetään

Duzallo sisältää vaikuttavia aineita allopurinolia ja lesinuradia. Sitä käytetään kihdin hoitoon aikuisille potilaille siinä tapauksessa, että pelkkä allopurinoli ei tehoa kihtiin. Kihti on eräs nivel tulehduksen muoto, jonka aiheuttaa virtsahappokiteiden muodostuminen nivelten ympärille. Duzallo pienentää virtsahapon määrää veressä ja siten pysäyttää tämän kiteiden muodostumisen ja saattaa estää nivelen lisävauriot.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Duzallo-valmistetta

Älä ota Duzallo-valmistetta

- jos olet allerginen allopurinolille, lesinuradille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on tuumorilyysioireyhtymä – kasvaimen solujen nopea tuhoutuminen, joka voi suurentaa virtsahapon pitoisuutta
- jos sinulla on Lesch-Nyhanin oireyhtymä – lapsuusiässä alkava harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa veren virtsahappopitoisuus on liian suuri
- jos munuaistesi toiminta on selvästi heikentynyt tai jos sinulla on loppuvaiheen munuaissairaus (kun munuaiset eivät enää toimi elimistön tarpeisiin nähden riittävällä tavalla)
- jos olet saanut munuaissiirteen
- jos saat dialyysihoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Duzallo-valmistetta:

- jos sinulla on tai on ollut sydämen vajaatoiminta tai muu sydänsairaus
- jos kihti pahenee

Joillakin ihmisillä saattaa ilmetä enemmän kihtikohtauksia (äkillistä tai voimakasta kipua ja turvotusta nivelessä), kun he aloittavat Duzallo-hoidon ja hoidon ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana. Jos näin käy, jatka Duzallo-valmisteen käyttöä ja keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Lääke pienentää edelleen virtsahapon määrää. Ajan mittaan kihtikohtauksia tulee harvemmin, jos jatkat Duzallo-valmisteen käyttöä lääkärin ohjeiden mukaan. Lääkäri voi antaa sinulle muita lääkkeitä, jotka auttavat estämään tai lievittämään kihtikohtausten oireita, ja kertoo, miten pitkään sinun on otettava näitä muita lääkkeitä.

- jos sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriöitä

Ihottuma ja iho-oireet

Vaikeaa ihottumaa (yliherkkyysoireyhtymää, Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä) on esiintynyt allopurinolia ottaneilla potilailla. Ihottumaan voi liittyä haavaumia suussa, nielussa, nenässä ja sukuelimissä ja sidekalvotulehdusta (punoittavat ja turvonneet silmät). Nämä vaikeat ihottumat ilmaantuvat usein flunssan kaltaisten oireiden, kuten kuumeen, päänsäryn ja eri puolilla esiintyneiden särkyjen jälkeen. Ihottuma voi peittää suuren osan kehosta ja aiheuttaa rakkuloiden muodostumista ja ihon kuoriutumista. Nämä vaikeat ihoreaktiot ovat yleisempiä:

- han-kiinalaista, thaimaalaista tai korealaista alkuperää olevilla ihmisillä
- ihmisillä, joilla on ongelmia munuaisissa ja jotka ottavat tätä lääkettä ja diureettia (lääkettä, joka lisää virtsan määrää) samanaikaisesti

Jos saat ihottumaa tai muita näistä iho-oireista, **lopeta lääkkeen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin.**

Munuaissairaudet

Duzallo saattaa aiheuttaa vakavia munuaissairauksia (ks. kohta 4). Lääkäri tarkistaa munuaistesi toiminnan ennen Duzallo-hoidon aloittamista ja sen aikana. Lääkäri saattaa harkita Duzallo-hoidon lopettamista, jos verikokeet osoittavat, että munuaistesi toiminta on muuttunut tai jos sinulla on munuaissairauden oireita. Lääkäri saattaa kehottaa sinua aloittamaan Duzallo-hoidon uudelleen, kun munuaistesi toiminta on parantunut.

Lapset ja nuoret

Duzallo-valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Duzallo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä on tärkeää, koska Duzallo voi vaikuttaa tiettyjen lääkkeiden vaikutustapaan. Jotkin muut lääkkeet voivat myös vaikuttaa Duzallo-valmisteen vaikutustapaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista:

- asetyylisalisyylihappo kuumeen ja kivun lievittämiseen yli 325 mg:n vuorokausiannoksella
- verenpainelääkkeet, kuten ACE:n estäjät, diureetit (virtsan määrää lisäävät lääkkeet) ja kalsiuminestäjät, esim. amlodipiini
- kolesterolilääkkeet, kuten simvastatiini
- flukonatsoli – sieni-infektiolääke
- amiodaroni – rytmihäiriölääke
- valproiinihappo, valpromidi, fenytoiini tai karbamatsepiini – kohtausten (kouristuskohtausten), mielialahäiriöiden ja migreenin ehkäisemiseen käytettäviä lääkkeitä
- bupropioni – masennuksen hoidossa ja tupakoinnin lopettamisessa käytettävä lääke
- sildenafiliili – erektiohäiriöiden hoitoon käytettävä lääke
- ehkäisyvalmisteet – käytetään raskauden ehkäisyyn, mukaan lukien ehkäisytabletit (e-pillerit), -pistikset, -laastarit ja -implantaatit.
- kumariiniantikoagulantit – verihyytymien ehkäisyyn ja hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- antibiootit, kuten ampisilliini tai amoksisilliini
- AIDS:n/HI-virusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet, esim. didanosiiini, efavirentsi
- klooripropamidi, diabeteksen hoitoon käytettävä lääke
- teofylliini, hengitysvaikeuksien hoitoon käytettävä lääke

- immuunivastetta heikentävät lääkkeet (immunosuppressiiviset lääkkeet) esim. siklosporiini, atsatiopriini
- vidarabiini, herpesksen tai vesirokon hoidossa käytettävä lääke
- solunsalpaajat (esim. syklofosfamidi, doksorubisiini, bleomysiini, prokarbatsiini, alkyloivat aineet, merkaptopuriini), syövän ja reumasairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- alumiinihydroksidi, närästyksen ja happovaivojen hoidossa käytettävä lääke (näiden kahden lääkkeen ottamisen välille on jätettävä vähintään kolmen tunnin tauko)

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Duzallo-valmisteen käyttöä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Varmuuden vuoksi Duzallo-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana. Kysy neuvoa lääkäriltäsi.

Duzallo-valmistetta ei suositella imetyksen aikana, koska allopurinoli erittyy ihmisen rintamaitoon.

Hormonaalinen ehkäisy, kuten suun kautta otettavat, injektoitavat, laastari- ja implantoitavat muodot, eivät välttämättä ole luotettavia, jos samanaikaisesti käytetään Duzallo-valmistetta. Vaihtoehtoisia ehkäisy menetelmiä on syytä harkita. Kysy neuvoa lääkäriltäsi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Duzallo voi aiheuttaa uneliaisuutta, huimausta tai huteraa oloa. Älä aja autoa tai käytä koneita, jos sinulla esiintyy näitä oireita.

Duzallo sisältää laktoosia

Duzallo-tabletit sisältävät laktoosia (erästä sokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Duzallo-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Sinulle määrätyn Duzallo-valmisteen vahvuus on valittu sen perusteella, kuinka suurta allopurinoliannosta olet käyttänyt aiemmin. Lääkärisi kertoo sinulle, ovatko lisäannokset allopurinolia yhä tarpeen.

Duzallo on suun kautta otettava tabletti. Suositeltu annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa aamulla.

Älä ota enempää kuin yksi (1) tabletti vuorokaudessa.

Niele tabletti kokonaisena veden kanssa ja aamiaisen jälkeen. Juo runsaasti vettä päivän aikana vähentääksesi munuais kivien muodostumisen riskiä.

Jos otat enemmän Duzallo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Keskustele lääkärin kanssa tai mene välittömästi lähimpään sairaalaan, jos otat enemmän tätä lääkettä kuin sinun pitäisi. Saatat tuntea olosi huonovointiseksi tai oksentaa, ja sinulla voi esiintyä huimausta tai ripulia.

Jos unohtat ottaa Duzallo-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota seuraava Duzallo-annos vasta seuraavana aamuna.

Jos lopetat Duzallo-valmisteen käytön

Älä lopeta Duzallo-valmisteen käyttöä puhumatta ensin lääkärin kanssa, vaikka voitisi olisikin parempi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Munuaissairaudet

Jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, **lopeta Duzallo-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin**, sillä ne saattavat olla merkkejä munuaissairaudesta – saatat tarvita kiireellistä lääkärin hoitoa.

Oireita voivat olla:

Melko harvinaiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta

- kipu kyljessä (kylkiluiden alapuolella ja lonkkaluun yläpuolella),
- pahoinvointi,
- oksentelu,
- muutokset virtsaamisessa tai virtsaamisvaikeudet
- väsymys, huonovointisuus tai ruokahaluttomuus.

Yliherkkyys

Jos saat yliherkkyysreaktion (allergisen reaktion), **lopeta Duzallo-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin**.

Oireita voivat olla:

Melko harvinaiset - voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta

- hilseilevä iho, äkämät tai kipeät huulet ja suu
- hyvin harvoin oireisiin voi liittyä äkillinen hengityksen vinkuminen, värinä tai puristava kipu rinnassa ja pyörtyminen.
- kuume, ihottuma, nivelkipu ja poikkeamat veri- ja maksa-arvoissa (nämä voivat olla merkkejä monen elimen yliherkkyysreaktiosta)

Harvinaiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta

- mahdollisesti henkeä uhkaavat ihottumat (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi), jotka ilmenevät aluksi punertavina pisteinä tai pyöreinä läiskinä, joiden keskellä on usein rakko. Muita silmällä pidettäviä merkkejä ovat:
 - o haavaumat suussa, nielussa, nenässä ja sukuelimissä, sidekalvotulehdus (punoittavat ja turvonneet silmät)
 - o laaja-alaiset rakot tai ihon kuoriutumisen
 - o flunssan kaltaiset oireet

Hyvin harvinaiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta

- huulten, kielen, kasvojen, nielun turpoaminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet tai punoittava ja kutiseva iho / nokkosihottuma (angioneuroottinen turvotus)
- Duzallo-valmisteella voi olla vaikutusta vereen, jolloin mustelmia syntyy tavallista helpommin, tai kurkkusi saattaa kipeytyä tai saat muita infektiioireita. Näitä vaikutuksia ilmenee tavallisesti maksa- tai munuaissairauksista kärsivillä ihmisillä (agranulosytoosi).

Muita haittavaikutuksia

Yleiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä

- kohonnut kilpirauhasta stimuloivan hormonin pitoisuus veressä,
- flunssa,
- päänsärky,
- kohonnut kreatiniini verinäytteissä (voi olla merkki munuaissairaudesta),

- närästys (happorefluksi),
- ihottuma.

Melko harvinaiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta

- munuaiskivet,
- munuaiset lakkaavat toimimasta kunnolla,
- ihoreaktiot, kuten punoitus, ihon kutina, paukamainen ihottuma (nokkosihottuma) tai ihottuma, joka ilmenee, kun iho altistuu auringonvalolle,
- kuivuminen (nesteiden liiallisesta menetyksestä johtuva elimistön kuivuminen),
- pahoinvointi, oksentelu,
- ripuli,
- poikkeavat maksa-arvot.

Harvinaiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta

- maksasairaus (hepatiitti).

Hyvin harvinaiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta

- rintakipu, hidas sydämen lyöntitiheys, kohonnut verenpaine tai hidas pulssi,
- verinen oksennus (toistuva verioksennus), liikaa rasvaa ulosteessa (rasvaripuli),
- suun limakalvojen tulehdus (suutulehdus), muutokset ulostustiheydessä (muutokset suolen liikkeessä),
- hiustenlähtö tai muutokset hiusten värissä,
- epänormaali glukoosiainevaihdunta (diabetes; lääkäri päättää ehkä mitata verensokerisi tarkistaakseen, onko kohdallasi kyse tästä),
- korkea veren kolesterolipitoisuus (hyperlipidemia),
- masennus,
- kooma,
- heikkous, tunnottomuus, jalkojen epävakaus, kyvyttömyys liikuttaa lihaksia (halvaus) tai tajunnan menetys,
- kyvyttömyys hallita lihasten liikkeitä (ataksia),
- kihelmöivä, kutiseva, pistelevä tai polttava tunne iholla (parestesia),
- päänsärky, pyörryttävä olo, uneliaisuus tai näköhäiriöt,
- näön hämärtyminen (kaihi),
- makuaistin muutokset,
- verta virtsassa (hematuria),
- miehen hedelmättömyys tai erektiohäiriö,
- rintojen suureneminen sekä miehillä että naisilla,
- nesteiden kertyminen (turvotus), erityisesti nilkoissa,
- lihaskivut,
- ihon kivuliaat märkäpesäkkeet,
- hermovaurio, joka voi aiheuttaa tunnottomuutta, kipua ja heikkoutta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Duzallo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa tai läpipainopakkausessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Duzallo sisältää

Vaikuttavat aineet ovat allopurinoli ja lesinuradi.

Yksi Duzallo 200 mg / 200 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg allopurinolia ja 200 mg lesinuradia.

Muut aineet ovat:

- tabletin ydin: hydroksipropyyliselluloosa, mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti, krospovidoni, magnesiumstearaatti
- kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), triasetiini, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Duzallo 200 mg / 200 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleanpunaisia, pitkänomaisia tabletteja, joiden toisella puolella on merkinnät ”LES200” ja ”ALO200”.

Duzallo 200 mg / 200 mg tabletit ovat saatavilla 10, 30 ja 100 tabletin läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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/Luxemb
urg**

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

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Danmark

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

Malta

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Norge

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

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Österreich

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

España

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

France

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Italia

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Portugal

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

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

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

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Tel: +46 (0)86434060

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Duzallo 300 mg / 200 mg kalvopäällysteinen tabletti allopurinoli/lesinuradi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Duzallo on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Duzallo-valmistetta
3. Miten Duzallo-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Duzallo-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Duzallo on ja mihin sitä käytetään

Duzallo sisältää vaikuttavia aineita allopurinolia ja lesinuradia. Sitä käytetään kihdin hoitoon aikuisille potilaille siinä tapauksessa, että pelkkä allopurinoli ei tehoa kihtiin. Kihti on eräs nivel tulehduksen muoto, jonka aiheuttaa virtsahappokiteiden muodostuminen nivelten ympärille. Duzallo pienentää virtsahapon määrää veressä ja siten pysäyttää tämän kiteiden muodostumisen ja saattaa estää nivelen lisävauriot.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Duzallo-valmistetta

Älä ota Duzallo-valmistetta

- jos olet allerginen allopurinolille, lesinuradille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on tuumorilyysioireyhtymä – kasvaimen solujen nopea tuhoutuminen, joka voi suurentaa virtsahapon pitoisuutta
- jos sinulla on Lesch-Nyhanin oireyhtymä – lapsuusiässä alkava harvinainen perinnöllinen sairaus, jossa veren virtsahappopitoisuus on liian suuri
- jos munuaistesi toiminta on selvästi heikentynyt tai jos sinulla on loppuvaiheen munuaissairaus (kun munuaiset eivät enää toimi elimistön tarpeisiin nähden riittävällä tavalla)
- jos olet saanut munuaissiirteen
- jos saat dialyysihoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Duzallo-valmistetta:

- jos sinulla on tai on ollut sydämen vajaatoiminta tai muu sydänsairaus
- jos kihti pahenee

Joillakin ihmisillä saattaa ilmetä enemmän kihtikohtauksia (äkillistä tai voimakasta kipua ja turvotusta nivelessä), kun he aloittavat Duzallo-hoidon ja hoidon ensimmäisten viikkojen tai kuukausien aikana. Jos näin käy, jatka Duzallo-valmisteen käyttöä ja keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa. Lääke pienentää edelleen virtsahapon määrää. Ajan mittaan kihtikohtauksia tulee harvemmin, jos jatkat Duzallo-valmisteen käyttöä lääkärin ohjeiden mukaan. Lääkäri voi antaa sinulle muita lääkkeitä, jotka auttavat estämään tai lievittämään kihtikohtausten oireita, ja kertoo, miten pitkään sinun on otettava näitä muita lääkkeitä.

- jos sinulla on kilpirauhasen toimintahäiriöitä

Ihottuma ja iho-oireet

Vaikeaa ihottumaa (yliherkkyysoireyhtymää, Stevens-Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä) on esiintynyt allopurinolia ottaneilla potilailla. Ihottumaan voi liittyä haavaumia suussa, nielussa, nenässä ja sukuelimissä ja sidekalvotulehdusta (punoittavat ja turvonneet silmät). Nämä vaikeat ihottumat ilmaantuvat usein flunssan kaltaisten oireiden, kuten kuumeen, päänsäryn ja eri puolilla esiintyneiden särkyjen jälkeen. Ihottuma voi peittää suuren osan kehosta ja aiheuttaa rakkuloiden muodostumista ja ihon kuoriutumista. Nämä vaikeat ihoreaktiot ovat yleisempiä:

- han-kiinalaista, thaimaalaista tai korealaista alkuperää olevilla ihmisillä
- ihmisillä, joilla on ongelmia munuaisissa ja jotka ottavat tätä lääkettä ja diureettia (lääkettä, joka lisää virtsan määrää) samanaikaisesti

Jos saat ihottumaa tai muita näistä iho-oireista, **lopeta lääkkeen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin.**

Munuaissairaudet

Duzallo saattaa aiheuttaa vakavia munuaissairauksia (ks. kohta 4). Lääkäri tarkistaa munuaistesi toiminnan ennen Duzallo-hoidon aloittamista ja sen aikana. Lääkäri saattaa harkita Duzallo-hoidon lopettamista, jos verikokeet osoittavat, että munuaistesi toiminta on muuttunut tai jos sinulla on munuaissairauden oireita. Lääkäri saattaa kehottaa sinua aloittamaan Duzallo-hoidon uudelleen, kun munuaistesi toiminta on parantunut.

Lapset ja nuoret

Duzallo-valmisteen käyttöä ei suositella alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.

Muut lääkevalmisteet ja Duzallo

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä on tärkeää, koska Duzallo voi vaikuttaa tiettyjen lääkkeiden vaikutustapaan. Jotkin muut lääkkeet voivat myös vaikuttaa Duzallo-valmisteen vaikutustapaan.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät jotakin seuraavista:

- asetyylisalisyylihappo kuumeen ja kivun lievittämiseen yli 325 mg:n vuorokausiannoksella
- verenpainelääkkeet, kuten ACE:n estäjät, diureetit (virtsan määrää lisäävät lääkkeet) ja kalsiuminestäjät, esim. amlodipiini
- kolesterolilääkkeet, kuten simvastatiini
- flukonatsoli – sieni-infektiolääke
- amiodaroni – rytmihäiriölääke
- valproiinihappo, valpromidi, fenytoiini tai karbamatsepiini – kohtausten (kouristuskohtausten), mielialahäiriöiden ja migreenin ehkäisemiseen käytettäviä lääkkeitä
- bupropioni – masennuksen hoidossa ja tupakoinnin lopettamisessa käytettävä lääke
- sildenafiliili – erektiohäiriöiden hoitoon käytettävä lääke
- ehkäisyvalmisteet – käytetään raskauden ehkäisyyn, mukaan lukien ehkäisytabletit (e-pillerit), -pistikset, -laastarit ja -implantaatit.
- kumariiniantikoagulantit – verihyytymien ehkäisyyn ja hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- antibiootit, kuten ampicilliini tai amoksisilliini
- AIDS:n/HI-virusinfektion hoitoon käytettävät lääkkeet, esim. didanosini, efavirentsi
- klooripropamidi, diabeteksen hoitoon käytettävä lääke
- teofylliini, hengitysvaikeuksien hoitoon käytettävä lääke

- immuunivastetta heikentävät lääkkeet (immunosuppressiiviset lääkkeet) esim. siklosporiini, atsatiopriini
- vidarabiini, herpesen tai vesirokon hoidossa käytettävä lääke
- solunsalpaajat (esim. syklofosfamidi, doksorubiini, bleomysiini, prokarbatsiini, alkyloivat aineet, merkaptopuriini), syövän ja reumasairauksien hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- alumiinihydroksidi, närästyksen ja happovaivojen hoidossa käytettävä lääke (näiden kahden lääkkeen ottamisen välille on jätettävä vähintään kolmen tunnin tauko)

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma), käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen ennen Duzallo-valmisteen käyttöä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Varmuuden vuoksi Duzallo-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana. Kysy neuvoa lääkäriltäsi.

Duzallo-valmistetta ei suositella imetyksen aikana, koska allopurinoli erittyy ihmisen rintamaitoon.

Hormonaalinen ehkäisy, kuten suun kautta otettavat, injektoitavat, laastari- ja implantoitavat muodot, eivät välttämättä ole luotettavia, jos samanaikaisesti käytetään Duzallo-valmistetta. Vaihtoehtoisia ehkäisy menetelmiä on syytä harkita. Kysy neuvoa lääkäriltäsi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Duzallo voi aiheuttaa uneliaisuutta, huimausta tai huteraa oloa. Älä aja autoa tai käytä koneita, jos sinulla esiintyy näitä oireita.

Duzallo sisältää laktoosia

Duzallo-tabletit sisältävät laktoosia (erästä sokeria). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Duzallo-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Sinulle määrätyn Duzallo-valmisteen vahvuus on valittu sen perusteella, kuinka suurta allopurinoliannosta olet käyttänyt aiemmin. Lääkärisi kertoo sinulle, ovatko lisäannokset allopurinolia yhä tarpeen.

Duzallo on suun kautta otettava tabletti. Suositeltu annos on yksi tabletti kerran vuorokaudessa aamulla.

Älä ota enempää kuin yksi (1) tabletti vuorokaudessa.

Niele tabletti kokonaisena veden kanssa ja aamiaisen jälkeen. Juo runsaasti vettä päivän aikana vähentääksesi munuais kivien muodostumisen riskiä.

Jos otat enemmän Duzallo-valmistetta kuin sinun pitäisi

Keskustele lääkärin kanssa tai mene välittömästi lähimpään sairaalaan, jos otat enemmän tätä lääkettä kuin sinun pitäisi. Saatat tuntea olosi huonovointiseksi tai oksentaa, ja sinulla voi esiintyä huimausta tai ripulia.

Jos unohtat ottaa Duzallo-valmistetta

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen. Ota seuraava Duzallo-annos vasta seuraavana aamuna.

Jos lopetat Duzallo-valmisteen käytön

Älä lopeta Duzallo-valmisteen käyttöä puhumatta ensin lääkärin kanssa, vaikka voitisi olisikin parempi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Munuaissairaudet

Jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista, **lopeta Duzallo-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin**, sillä ne saattavat olla merkkejä munuaissairaudesta – saatat tarvita kiireellistä lääkärin hoitoa.

Oireita voivat olla:

Melko harvinaiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta

- kipu kyljessä (kylkiluiden alapuolella ja lonkkaluun yläpuolella),
- pahoinvointi,
- oksentelu,
- muutokset virtsaamisessa tai virtsaamisvaikeudet
- väsymys, huonovointisuus tai ruokahaluttomuus.

Yliherkkyys

Jos saat yliherkkyysreaktion (allergisen reaktion), **lopeta Duzallo-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteys lääkäriin**.

Oireita voivat olla:

Melko harvinaiset - voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta

- hilseilevä iho, äkämät tai kipeät huulet ja suu
- hyvin harvoin oireisiin voi liittyä äkillinen hengityksen vinkuminen, värinä tai puristava kipu rinnassa ja pyörtyminen.
- kuume, ihottuma, nivelkipu ja poikkeamat veri- ja maksa-arvoissa (nämä voivat olla merkkejä monen elimen yliherkkyysreaktiosta)

Harvinaiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta

- mahdollisesti henkeä uhkaavat ihottumat (Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi), jotka ilmenevät aluksi punertavina pisteinä tai pyöreinä läiskinä, joiden keskellä on usein rakko. Muita silmällä pidettäviä merkkejä ovat:
 - o haavaumat suussa, nielussa, nenässä ja sukuelimissä, sidekalvotulehdus (punoittavat ja turvonneet silmät)
 - o laaja-alaiset rakot tai ihon kuoriutumisen
 - o flunssan kaltaiset oireet

Hyvin harvinaiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta

- huulten, kielen, kasvojen, nielun turpoaminen, nielemis- tai hengitysvaikeudet tai punoittava ja kutiseva iho / nokkosihottuma (angioneuroottinen turvotus)
- Duzallo-valmisteella voi olla vaikutusta vereen, jolloin mustelmia syntyy tavallista helpommin, tai kurkkusi saattaa kipeytyä tai saat muita infektio-oireita. Näitä vaikutuksia ilmenee tavallisesti maksa- tai munuaissairauksista kärsivillä ihmisillä (agranulosytoosi).

Muita haittavaikutuksia

Yleiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä

- kohonnut kilpirauhasta stimuloivan hormonin pitoisuus veressä,
- flunssa,
- päänsärky,
- kohonnut kreatiniini verinäytteissä (voi olla merkki munuaissairaudesta),

- närästys (happorefluksi),
- ihottuma.

Melko harvinaiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä sadasta

- munuaiskivet,
- munuaiset lakkaavat toimimasta kunnolla,
- ihoreaktiot, kuten punoitus, ihon kutina, paukamainen ihottuma (nokkosihottuma) tai ihottuma, joka ilmenee, kun iho altistuu auringonvalolle,
- kuivuminen (nesteiden liiallisesta menetyksestä johtuva elimistön kuivuminen),
- pahoinvointi, oksentelu,
- ripuli,
- poikkeavat maksa-arvot.

Harvinaiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä tuhannesta

- maksasairaus (hepatiitti).

Hyvin harvinaiset – voivat ilmetä enintään 1 henkilöllä kymmenestä tuhannesta

- rintakipu, hidas sydämen lyöntitiheys, kohonnut verenpaine tai hidas pulssi,
- verinen oksennus (toistuva verioksennus), liikaa rasvaa ulosteessa (rasvaripuli),
- suun limakalvojen tulehdus (suutulehdus), muutokset ulostustiheydessä (muutokset suolen liikkeessä),
- hiustenlähtö tai muutokset hiusten värissä,
- epänormaali glukoosiainevaihdunta (diabetes; lääkäri päättää ehkä mitata verensokerisi tarkistaakseen, onko kohdallasi kyse tästä),
- korkea veren kolesterolipitoisuus (hyperlipidemia),
- masennus,
- kooma,
- heikkous, tunnottomuus, jalkojen epävakaus, kyvyttömyys liikuttaa lihaksia (halvaus) tai tajunnan menetys,
- kyvyttömyys hallita lihasten liikkeitä (ataksia),
- kihelmöivä, kutiseva, pistelevä tai polttava tunne iholla (parestesia),
- päänsärky, pyörryttävä olo, uneliaisuus tai näköhäiriöt,
- näön hämärtyminen (kaihi),
- makuaistin muutokset,
- verta virtsassa (hematuria),
- miehen hedelmättömyys tai erektiohäiriö,
- rintojen suureneminen sekä miehillä että naisilla,
- nesteiden kertyminen (turvotus), erityisesti nilkoissa,
- lihaskivut,
- ihon kivuliaat märkäpaiseet,
- hermovaurio, joka voi aiheuttaa tunnottomuutta, kipua ja heikkoutta.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Duzallo-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pahvikotelossa tai läpipainopakkausessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Duzallo sisältää

Vaikuttavat aineet ovat allopurinoli ja lesinuradi.

Yksi Duzallo 300 mg / 200 mg kalvopäällysteinen tabletti sisältää 300 mg allopurinolia ja 200 mg lesinuradia.

Muut aineet ovat:

- tabletin ydin: hydroksipropyyliselluloosa, mikrokiteinen selluloosa, laktoosimonohydraatti, krospovidoni, magnesiumstearaatti
- kalvopäällyste: hypromelloosi, titaanidioksidi (E171), triasetiini, keltainen rautaoksidi (E172), punainen rautaoksidi (E172)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Duzallo 300 mg / 200 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat oransseja ja hieman rusehtavia pitkänomaisia tabletteja, joiden toisella puolella on merkinnät ”LES200” ja ”ALO300”.

Duzallo 300 mg / 200 mg tabletit ovat saatavilla 10, 30 ja 100 tabletin läpipainopakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Danmark

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

Malta

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Norge

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

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Österreich

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

España

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

France

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Italia

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Portugal

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

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Suomi/Finland

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

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Tel: +46 (0)86434060

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.