

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Duzallo 200 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur

Duzallo 300 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Duzallo 200 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af allopurinoli og 200 mg af lesinuradi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 102,6 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Duzallo 300 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg af allopurinoli og 200 mg af lesinuradi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 128,3 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Duzallo 200 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur

Fölbleikar, ílangar filmuhúðaðar töflur 7 x 17 mm að stærð.

Filmuhúðuð töflurnar eru með áletruninni „LES200“ og „ALO200“ á annarri hliðinni.

Duzallo 300 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur

Appelmúgular og aðeins brúnleitar, ílangar filmuhúðaðar töflur 8 x 19 mm að stærð.

Filmuhúðuðu töflurnar eru með áletruninni „LES200“ og „ALO300“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Duzallo er ætlað sem meðferð við þvagsýrudreyra hjá fullorðnum sjúklingum með þvagsýrugigt þegar takmarki þvagsýrugildis í sermi hefur ekki verið náð með fullnægjandi skammti af allopurinoli eingöngu.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Skammtaaðlögun upp að fullnægjandi allopurinolskammti verður að fara fram áður en sjúklingur skiptir yfir í meðferð með Duzallo.

Styrkleiki Duzallo-skammtsins sem valinn er fer eftir því hversu margar stakar töflur eru teknar af allopurinoli.

Ráðlagður skammtur er ein tafla af Duzallo (200 mg/200 mg eða 300 mg/200 mg) einu sinni á sólarhring. Þetta er einnig hámarksdagskammturinn af Duzallo (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem fá allopurinolskammta sem eru stærri en 300 mg mega skipta yfir í Duzallo 200 mg/200 mg eða Duzallo 300 mg/200 mg og skulu fá samverkandi skammta af allopurinoli til að ná heildarskammtinum af allopurinoli sem tekinn var, áður en skipt er yfir í Duzallo.

Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að drekka vel af vökva.

Upplýsa verður sjúklinga um að aukin hætta getur verið á áhrifum á nýru ef þessum leiðbeiningum er ekki fylgt (sjá kafla 4.4).

Stefnt er að þvagsýrugildi í sermi undir 6 mg/dl (360 µmol/l). Hjá sjúklingum með þvagsýrugigtarhnúta eða viðvarandi einkenni er markmiðið að gildið fari undir 5 mg/dl (300 µmol/l). Kanna má hvort markgildi þvagsýru í sermi hafi náðst 4 vikum eftir byrjun meðferðar og íhuga út frá því hvort breyta þurfi meðferðinni til að ná markgildinu. Íhuga verður fyrirbyggjandi meðferð við þvagsýrugigtarköstum (sjá kafla 4.4).

Sérstakir hópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki þarf að aðlaga skammta miðað við aldur (sjá kafla 5.2), þó er líklegra að aldraðir séu með skerta nýrnastarfsemi (sjá leiðbeiningar um skammta fyrir skerta nýrnastarfsemi). Reynsla hjá mjög öldruðum sjúklingum (≥ 75 ára) er takmörkuð.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki má nota Duzallo hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun (CrCL) undir 30 ml/mín.), með nýrnasjúkdóm á lokastigi eða hjá sjúklingum í skilun eða sem hafa fengið nýrnaígræðslu (sjá kafla 4.3 og 4.4). Byggt á verkunarhætti er hugsanlegt að lesinurad nýtist ekki hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 5.1).

Nota skal Duzallo með varð og hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun frá 30 til minna en 45 ml/mín. (reynsla af lesinurad hjá sjúklingum með áætlaða kreatínínúthreinsun (eCrCL) undir 45 ml/mín. er takmörkuð).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta hjá sjúklingum með vægt eða meðalskerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur A og B) (sjá kafla 5.2). Duzallo hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi og því er ekki hægt að ráðleggja skammta.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Duzallo hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Duzallo á að taka inn að morgni með mat og vatni.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Æxlissundrunarheilkenni eða Lesch-Nyhan heilkenni.

Alvarlega skert nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun undir 30 ml/mín.), nýrnasjúkdómur á lokastigi, nýrnaþegar eða sjúklingar í skilun (sjá kafla 4.2).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Hjarta- og æðasjúkdómur sem fyrir er

Notkun Duzallo er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með hvikula hjartaöng, hjartabilun af flokki III eða IV samkvæmt New York Heart Association (NYHA), háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn, eða nýlegt hjartadrep, heillaslag eða segamyndun í djúplægri bláæð á síðustu 12 mánuðum, vegna ófullnægjandi upplýsinga um lesinurad. Meta skal hlutfall áhættu og ávinnings reglulega hjá sjúklingum með hjarta- eða æðasjúkdóm í stöðugu ástandi, taka skal tillit til ávinnings þess að lækka magn þvagsýrusalta samanborið við hugsanlega áhættuaukningu á hjarta (sjá kafla 4.8).

Áhrif á nýru

Meðferð með lesinuradi 200 mg í samsettri meðferð með allopurinoli var tengd aukinni tíðni hækkunar á kreatíníni í sermi, í tengslum við aukinn þvagsýruútskipting um nýru. Aukaverkanir sem tengjast nýrnastarfsemi geta komið fram eftir að notkun Duzallo er hafin (sjá kafla 4.8).

Meta skal nýrnastarfsemi áður en meðferð með Duzallo hefst og reglulega eftir það (t.d. 4 sinnum á ári), byggt á klínísku mati, svo sem á nýrnastarfsemi við upphaf meðferðar, blóðrúmmálsskerðingu (e. volume depletion), samtímis sjúkdómum eða lyfjum sem notuð eru samhliða. Fylgjast skal vel með sjúklingum þar sem kreatínín í sermi eykst meira en 1,5-falt frá gildi fyrir meðferð. Gera skal hlé á meðferð með Duzallo ef kreatínín í sermi eykst meira en tvöfalt frá gildi fyrir meðferð eða ef kreatíníngildi í sermi verður meira en 4,0 mg/dl. Gera skal hlé á meðferð hjá sjúklingum sem greina frá einkennum sem geta bent til bráðs nýrnakvilla af völdum þvagsýru, þ. á m. verk í síðu, ógleði eða uppköstum, og mæla kreatínín í sermi tafarlaust. Meðferð með Duzallo á ekki að hefja á ný nema önnur skýring á óeðlilegu kreatíníngildi í sermi liggi fyrir.

Áhrif CYP2C9 arfgerðar

Gæta skal varúðar hjá sjúklingum sem vitað er að eru slakir umbrjótar (poor metabolisers) með tilliti til CYP2C9 þar sem hugsanleg hætta á aukaverkunum tengdum nýrum með lesinuradi getur verið aukin (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Ofnæmisheilkenni, Stevens-Johnson-heilkenni og eitrunardreplos húðþekju

Ofnæmisviðbrögð við allopurinoli geta komið fram á marga vegu, þ.m.t. sem dröfnuörðuútbrot, ofnæmisheilkenni (einnig þekkt sem DRESS) og Stevens-Johnson-heilkenni/eitrunardreplos húðþekju. Ekki skal hefja meðferð á ný hjá sjúklingum með ofnæmisheilkenni og Stevens-Johnson-heilkenni/eitrunardreplos húðþekju. Barksterar geta reynst vel til að vinna gegn ofnæmisviðbrögðum í húð.

Hætta skal notkun Duzallo og allra viðbótarskammta af allopurinoli tafarlaust við fyrstu merki um húðútbrot af völdum allopurinols eða önnur einkenni sem benda til ofnæmisviðbragða, og veita aðrar meðferðir eftir þörfum.

Ofnæmisviðbrögð við allopurinoli geta verið meiri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem fá þvagræsilyf (einkum thiazíð) samhliða Duzallo (sjá kafla 4.5 og 4.8).

HLA-B*5801 genasamsæta

Sýnt hefur verið fram á tengsl milli HLA-B*5801 genasamsætunnar og hættu á að fá ofnæmisheilkenni og Stevens-Johnson-heilkenni/eitrunardreplos húðþekju sem tengist notkun allopurinols. Tíðni HLA-B*5801 genasamsætunnar er afar mismunandi milli þjóðerna: allt að 20% hjá Han-Kínverjum, 8–15% hjá Tælendingum, um 12% hjá Kóreumönnum og 1–2% hjá einstaklingum af japönskum eða evrópskum uppruna. Íhuga skal skimun fyrir HLA-B*5801 áður en meðferð með allopurinoli er hafin hjá undirhópum sjúklinga, þar sem vitað er að genasamsætan er mjög algeng. Ef þessir sjúklingar eru með langvinnan nýrnasjúkdóm getur það aukið áhættuna enn frekar. Ef engin arfgerðargreining á HLA-B*5801 liggur fyrir hjá sjúklingum af Han-kínverskum, tælenskum eða kóreskum uppruna skal meta ávinning af notkun lyfsins vandlega fyrir upphaf meðferðar og ávinningurinn verður að teljast vega þyngra en hugsanleg aukin áhætta. Gildi arfgerðargreininga hefur ekki verið staðfest hjá öðrum sjúklingahópum. Ef sjúklingur er þekktur arfberi HLA-B*5801, einkum ef hann er af Han-kínverskum, tælenskum eða kóreskum uppruna, skal ekki hefja notkun allopurinols nema engin önnur ásættanleg meðferðarúrræði séu í boði og ávinningurinn teljist vega þyngra en áhættan. Fylgjast skal sérstaklega vel með einkennum um ofnæmisheilkenni eða Stevens-Johnson-heilkenni/eitrunardreplos húðþekju og upplýsa sjúklinginn um að afar mikilvægt sé að hætta meðferð tafarlaust um leið og slík einkenni koma fram.

Stevens-Johnson-heilkenni/eitrunardreplos húðþekju getur þó einnig komið fram hjá sjúklingum sem eru HLA-B*5801-neikvæðir, og óháð þjóðernislegs uppruna þeirra.

Bráð þvagsýrugigtarköst

Þvagsýrugigtarköst geta komið fram þegar meðferð með Duzallo er hafin, þar sem minnkuð þvagsýra í sermi veldur losun uppsafnaðra þvagsýrusalta úr vöðvum. Íhuga verður fyrirbyggjandi meðferð við þvagsýrugigtarköstum (sjá kafla 4.2).

EKKI er nauðsynlegt að stöðva Duzallo-meðferð vegna þvagsýrugigtarkasta. Þvagsýrugigtarköst á að meðhöndla samhliða og einstaklingsbundið eins og við á. Samfelld meðferð með Duzallo dregur úr tíðni þvagsýrugigtarkasta.

Teppa af völdum þvagsýrunýrnasteina

Fullnægjandi meðferð með allopurinoli leiðir til þess að stórir nýrnasteinar af þvagsýrusteinagerð sundrast, sem getur hugsanlega valdið teppu í þvagleiðurum þótt líkurnar séu litlar.

Skjaldkirtilstruflanir

Hækkuð gildi stýríþróðs skjaldkirtils (TSH) ($> 5,5 \mu\text{a.e./ml}$) komu fram hjá sjúklingum í langtíma meðferð með allopurinoli (5,8%) í langvarandi opinni framhaldsrannsókn. Gæta þarf varúðar þegar allopurinol er gefið sjúklingum með breytta skjaldkirtilsstarfsemi.

Klínískt mikilvægar milliverkanir við önnur lyf

Hvarfsemi CYP3A

Lesinurad er vægur til meðalöflugur virkir CYP3A (sjá kafla 4.5). Búast má við virkjunaráhrifum lesinurads eftir 2 til 3 vikna samfellda samhliða meðferð með Duzallo. Ráðlagt er að fylgjast sérstaklega vel með lípíðum og blóðþrýstingi hjá sjúklingum sem nota lípíðlækkandi lyf (t.d. lovastatin eða simvastatin) eða blóðþrýstingslækkandi lyf (t.d. amlodipin, felodipin eða nisoldipin) sem eru næm hvarfefni CYP3A, þar sem dregið gæti úr verkun þeirra (sjá kafla 4.5).

Hormónagetnaðarvarnir

Ekki er víst að hormónagetnaðarvarnir, hvort sem lyfjaformið er til inntöku, stungulyf, um húð eða til ígræðslu, séu öruggar þegar Duzallo er gefið samhliða. Kvenkyns sjúklingar á barneignaraldri eiga að nota viðbótagetnaðarvörn og ekki treysta eingöngu á hormónagetnaðarvörn þegar Duzallo er notað (sjá kafla 4.5 og 4.6).

Laktósaóþol

Duzallo inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samhliða notkun með eftirfarandi lyfjum er ekki ráðlögð:

Salicylöt og ósértæk þvagsýrulosandi virk efni, svo sem próbenesíð

Salicylöt í stærri skömmtum en 325 mg á dag geta dregið úr þvagsýrulækkandi áhrifum lesinurads í sermi og á ekki að gefa samhliða Duzallo. Engar takmarkanir eru á gjöf salicylata sem eru 325 mg eða minni á dag (þ.e. sem verndandi áhrif á hjarta og æðar).

Þvagsýrulækkandi áhrif í sermi komu undantekningalaust fram hjá sjúklingum sem fengu litla skammta af acetylsalicylsýru í klínisku samanburðarrannsóknunum með lyfleysu í samsettri meðferð með allopurinoli eða febuxostati.

Oxypurinol, sem er aðalumbrotsefni allopurinols og hefur sjálft virkun, skilst út um nýru með svipuðum hætti og þvagsýrusölt.

Þar af leiðandi kunna lyf með þekktá ósértæká þvagsýrulosandi virkun eins og próbenesíð eða stórir skammtar af salicylötum að hraða útskilnaði oxypurinols. Þetta getur dregið úr virkun Duzallo sem inniheldur virka efnið allopurinol, en nauðsynlegt er að nota marktækni þessa í hverju tilfelli fyrir sig.

Ampisillín/amoxisillín

Tilkynnt hefur verið um aukna tíðni húðútbrotá hjá sjúklingum sem fá ampicillín eða amoxicillín samhliða allopurinoli samanborið við sjúklinga sem fá ekki bæði lyfin. Orsök þessara tengsla hefur ekki verið staðfest. Samt sem áður er mælt með því að nota önnur lyf en ampicillín eða amoxicillín hjá sjúklingum sem fá Duzallo með virka efnið allopurinoli, þegar hægt er.

Dídanósín

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum og HIV-sjúklingum sem fengu dídanósín nær tvöfölduðust gildin fyrir hámarksplasmaþéttni dídanósíns (C_{max}) og flatarmál undir (blóðþéttni)ferli (AUC) þegar það var notað í samhliða meðferð með allopurinoli (300 mg á sólarhring), án þess að hafa áhrif á lokahelmingunartíma. Samhliða notkun þessara tveggja virku efna er almennt ekki ráðlögð.

Hugsanlega þarf að minnka skammtinn af dídanósíni ef ekki verður komist hjá samhliða notkun þessara lyfja og þá skal fylgjast náið með sjúklingum.

Epoxíð hýdrólasa-hemlar (t.d. valproícsýra, valpromíd)

Hemlar epoxíð hýdrólasa (mEH) í frymisögnum (microsomal) (t.d. valproícsýra, valpromíd) geta truflað umbrót lesinurads. Duzallo má ekki gefa með mEH-hemlum.

Samhliða notkun sem þarf að taka tillit til:

Þvagræsilyf

Greint hefur verið frá aukinni hættu á ofnæmi þegar allopurinol er gefið ásamt þvagræsilyfjum, einkum thiazíðum og aðallega hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og kafla 5.1).

Angiótensín breytiensím (ACE) hemlar

Samhliða notkun allopurinols og ACE-hemla getur leitt til aukinnar hættu á að fá ofnæmi, sérstaklega hjá þeim sem eru með skerta nýrnastarfsemi.

6-merkaptópúrin og azatióprín

Þéttni 6-merkaptópúríns og azatiópríns í sermi getur orðið það mikil að það veldur eitrun nema ef skammtarnir eru minnkaðir. Sjúklingar sem taka Duzallo með virka efninu allopurinoli ásamt 6-merkaptópúríni eða azatiópríni verða að minnka skammtana af 6-merkaptópúríni eða azatiópríni um 25% af áætluðum skammti. Fylgjast skal náið með sjúklingum með hliðsjón af meðferðarsvörum þeirra og eiturverkunum.

Frumuhemjandi lyf

Þegar allopurinol og frumuhemjandi lyf eru gefin saman (t.d. cýklófosfamíð, doxórúbicín, bleómýsín, prókarbazín, alkýlerandi lyf) koma blóðmeini (blood dyscrasias) oftast fram en þegar þessi virku efni eru gefin ein sér.

Því skal framkvæma blóðkornatalningu reglulega.

Vidarabín (adenínarabínósíð)

Gögn benda til þess að helmingunartími adenínarabínósíðs í plasma aukist þegar allopurinol er til staðar og því skal fylgjast sérstaklega vel með auknum eiturhrifum þegar þessi tvö virku efni eru gefin samhliða.

Hvarfefni CYP3A

Væg til í meðallagi öflug virkjun CYP3A fyrir tilstilli lesinurads getur dregið úr útsetningu í plasma fyrir lyfjum sem gefin eru samhliða og eru næm hvarfefni CYP3A. Í rannsóknum á milliverkunum með lesinuradi og hvarfefnum CYP3A sem gerðar voru hjá heilbrigðum þátttakendum dró lesinurad úr plasmabéttni sildenafilis og amlodipíns. HMG-CoA redúktasahemli, sem eru næm hvarfefni CYP3A, geta milliverkað við lesinurad. Í klínísku lykilrannsóknunum þurfti að breyta lyfjum sem tekin voru samhliða hjá fleiri sjúklingum sem notuðu blóðfitulækkandi eða blóðþrýstinglækkandi lyf, sem voru hvarfefni CYP3A, þegar þeir voru á meðferð með lesinuradi 200 mg ásamt xantinoxidasahemli samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í samsettri meðferð með xantinoxidasahemli (35% á mótí 28%, talið í sömu röð). Hafa þarf í huga hugsanlega minnkaða virkni lyfja, sem eru notuð samhliða, sem eru hvarfefni CYP3A og fylgjast þarf með verkun þeirra (t.d. blóðþrýstingi og gildi kólesteróls) (sjá kafla 4.4).

Cíklósporín

Allopurinol getur aukið plasmabéttni cíklósporíns þegar þessi lyf eru gefin samhliða. Því skal hafa í huga mögulega aukna tíðni aukaverkana í tengslum við cíklósporín. Væg til í meðallagi öflug virkjun CYP3A af völdum lesinurads sem gefið er samhliða gæti dregið úr þessum áhrifum eða jafnvel snúið þeim við. Þó liggja engar upplýsingar fyrir varðandi þetta.

Nauðsynlegt er að mæla orkuskipti cíklósporíns hjá líffæraþegum og aðlaga skammtinn af cíklósporíni eftir þörfum, einkum í upphafi meðferðar með Duzallo eða þegar meðferð er hætt.

Hormónagetnaðarvarir

Lesinurad er vægust í meðallagi öflugur virkir CYP3A og getur því dregið úr plasmabéttni sumra hormónagetnaðarvarna og dregið þannig úr getnaðarvörn (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Hvarfefni CYP2B6

Byggt á *in vitro* upplýsingum gæti lesinurad verið vægur virkir CYP2B6 en þessi milliverkun hefur ekki verið rannsökuð klínískt. Því er ráðlagt að fylgjast með sjúklingum m.t.t. minnkaðrar verkunar hvarfefna CYP2B6 (t.d. bupropion, efavirenz) þegar þau eru gefin samhliða lesinuradi.

Byggt á rannsóknum á milliverkunum hjá heilbrigðum þátttakendum eða sjúklingum með þvagsýrugigt er ekki um klínískt marktækar milliverkanir að ræða milli lesinurads og bólgueyðandi gigtarlyfja (naproxen og indomethacin) eða colchicins.

Teófýllín

Greint hefur verið frá hömlun af völdum allopurinols við umbrot teófýllíns. Verkunarháttur þessarar milliverkunar skýrist hugsanlega af því að xantinoxidasi tekur þátt í umbrotum teófýllíns hjá mönnum. Fylgjast skal með gildum teófýllíns hjá sjúklingum í meðferð með Duzallo.

Klórprópamíð

Við samhliða gjöf Duzallo sem inniheldur virka efnið allopurinol og klórprópamíðs hjá sjúklingum með lélega nýrnastarfsemi er hugsanlega meiri hætt á langvinnri blóðsykurslækkandi virkni.

CYP2C9 hemlar og virkjar

Útsetning fyrir lesinuradi eykst þegar það er gefið ásamt CYP2C9 hemli. Fluconazol, sem er meðalöflugur CYP2C9 hemill, eykur AUC (56%) og C_{max} (38%) fyrir lesinurad og magn lesinurads sem skilst óbreytt út með þvagi. Einnig er gert ráð fyrir að aðrir meðalöflugir CYP2C9 hemlar, eins og amiodaron, hafi áhrif á lyfjahvörf lesinurads í svipuðum mæli. Því er mælt með að nota Duzallo með varúð hjá sjúklingum sem nota meðalöfluga CYP2C9 hemla. Búist er við að útsetning fyrir lesinuradi minnki þegar það er gefið samhliða CYP2C9 virkjum (t.d. carbamazepini, meðalöflugur CYP2C9 virkir). Fylgjast skal með minnkandi verkun þegar Duzallo er gefið samhliða CYP2C9 virkja.

Segavarnarlyf með kúmaríni

Milliverkun á milli allopurinols og kúmaríns hefur komið fram við tilraunaaðstæður. Klínísk þýðing þessa er ekki ljós. Hafa ber í huga þessa hugsanlegu milliverkun þegar Duzallo er gefið sjúklingi sem notar segavarnarlyf til inntöku. Fylgjast þarf náið með öllum sjúklingum sem fá segavarnarlyf með kúmaríni.

Álhýdroxíð

Við samhliða notkun með álhýdroxíði getur verkun lyfja sem innihalda allopurinol minnkað. Líða skulu a.m.k. 3 klukkustundir á milli skammta þegar þessi lyf eru tekin samhliða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun lesinurads og takmarkaðar upplýsingar um notkun allopurinols á meðgöngu.

Dýrarannsóknir með lesinuradi benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa.

Rannsóknir með allopurinoli nægja ekki til að segja fyrir um eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Til öryggis ætti að forðast notkun Duzallo á meðgöngu. Konur á barneignaraldri eiga ekki að treysta eingöngu á hormónagetnaðarvörn (hvort sem lyfjaformið er til inntöku, stungulyf, um húð eða til ígræðslu) meðan á meðferð með Duzallo stendur (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Brjóstgjöf

Allopurinol og umbrotsefni þess, oxypurinol, skiljast út í brjóstamjólk. Notkun Duzallo er ekki ráðlögð við brjóstgjöf.

Frjósemi

Áhrif lesinurads og allopurinols á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð.

Engin áhrif komu í ljós á þörun og frjósemi hjá karl- og kvenkyns rottum við notkun lesinurads.

Rannsóknir á áhrifum allopurinols á æxlun hafa verið gerðar á rottum og kaninum við skammta sem eru aðallega tuttugufalt stærri en venjulegir skammtar fyrir menn, og niðurstaðan var sú að engin skerðing á frjósemi væri til staðar.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lesinurad hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Þó skulu sjúklingar gæta varúðar áður en þeir aka, stjórna vélum eða taka þátt í athöfnum sem geta haft hættu í för með sér, þar til þeir eru nokkuð vissir um að Duzallo hafi ekki neikvæð áhrif á hæfni þeirra til aksturs og notkunar véla. Þetta er nauðsynlegt þar sem tilkynntar hafa verið aukaverkanir á borð við svefnhöfga, svima og slingur meðal sjúklinga sem fá allopurinol (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi lesinurads 200 mg var metið í 3. stigs klínísku rannsóknunum á samsettri meðferð (þ.m.t. framhaldsrannsóknunum). Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá meðan á meðferð með lesinuradi 200 mg stóð voru influensa, maga-vélindis-bakflæðissjúkdómur, höfuðverkur og aukið kreatínín í blóði. Alvarlegu aukaverkanirnar nýrnabilun, skert nýrnastarfsemi og nýrnasteinkvilli eru sjaldgæfar (hjá færri en 1 af hverjum 100 sjúklingum) (sjá töflu 1). Í klínískum rannsóknum voru flestar aukaverkananna vægar eða meðalalvarlegar og gengu til baka við áframhaldandi meðferð með lesinuradi. Algengasta aukaverkunin sem varð til þess að hætta þurfti meðferð með lesinuradi var aukið kreatínín í blóði (tíðni 0,8%).

Tíðni aukaverkana í tengslum við allopurinol getur verið mismunandi og háð skammtinum sem gefinn er og einnig hvort lyfið er gefið samhliða öðrum lyfjum.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðir samkvæmt tíðni og líffærum. Tíðnin er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$).

Í töflu 1 eru taldar upp aukaverkanir sem komu fram í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu lesinurad 200 mg einu sinni á sólarhring í samsettri meðferð með allopurinoli og þær aukaverkanir sem hafa verið staðfestar fyrir allopurinol eitt séð.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Tafla 1 Aukaverkanir flokkaðar eftir lífærum og tíðni

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
<i>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</i>	Inflúensa			Graftarkýli
<i>Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)</i>				Ónæmiskímfrumu T-eitilfrumuæxli
<i>Blóð og eitlar</i>				Kyrningaleysi*, vanmyndunarblóðleysi*, blóðflagnitæki*
<i>Ónæmiskerfi</i>		Ofnæmi**		
<i>Efnaskipti og næring</i>		Vökvaskortur		Skuldsýki, blóðfituhækkun
<i>Geðræn vandamál</i>				Þunglyndi
<i>Taugakerfi</i>	Höfuðverkur			Dá, lömun, slingur, taugakvilli, náladofi, svefndrungi/svefnhöfði, bragðtruflun
<i>Augu</i>				Drer, sjóntruflun (sjónskerðing og þokusýn), sjónudepilskvilli
<i>Eyru og völundarhús</i>				Svimi
<i>Hjarta</i>				Hjartaöng, hægtaktur
<i>Æðar</i>				Háþrýstingur
<i>Meltingarfæri</i>	Meðgæva veitindis-bakfl æðissjúkdómur	Ógleði, uppköst og niðurgangur		Endurtekin blóðuppköst, fituhægðir, munnbólga, breytingar á tíðni hægðalosunar
<i>Lifur og gall</i>		Skert lifrastarfsemi greinist í prófum	Lifrabólga	
<i>Húð og undirhúð</i>	Útbrot			Stevens-Johnson-heilkenni, eitrunardreplos húðþekju, ofsabjúgur, lyfjaútbrot, hárlos, breytingar á háralit

Flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
<i>Stoðkerfi og stoðvefur</i>				Vöðvaverkir
<i>Nýru og þvagsfæri</i>		Nýrnabilun***, skert nýrnastarfsemi, nýrnasteinkvilli	Þvagsfærasteinar	Blóðmiga, blóðnituraukning
<i>Æxlunarfæri og brjóst</i>				Ófrjósemi karla, rístruflun, brjóstastækkun hjá körlum
<i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i>				Bjúgur, almennur lasleiki, þróttleysi
<i>Rannsóknaniðu rstöður</i>	Hækkun á stýrihormóni skjaldkirtils í blóði****, hækkun á kreatíníni í blóði			

* Örsjaldan hefur verið greint frá tilvikum um blóðflagnað, kyningaleysi og vanmyndunarblóðleysi, einkum hjá einstaklingum með skerta nýrna- og/öða lifrarstarfsemi

** Ljósskinnþrota (e. photodermatitis), ljósnæmisviðbrögð, ofnæmishúðbólga, kláði og ofsakláði.

*** Felur í sér hugtökin: nýrnabilun, langvinn nýrnabilun og bráð nýrnabilun.

**** Hækkunir á stýrihormóni skjaldkirtils (TSH) sem komu fram í viðkomandi rannsóknum bentu hvorki til neinna áhrifa á óbundin T4-gildi né voru TSH-gildin merki um forklínískan skjaldvakabrest.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Áhrif á nýru

Duzallo með virka efninu lesinuradi eykur útskilnað þvagsýru um nýru sem getur valdið tímabundinni aukningu kreatíníns í sermi, aukaverkunum sem tengjast nýrum og nýrnasteinum (sjá kafla 5.1).

Öryggi varðandi hjarta og æðar

Ekki kom fram aukin tíðni meiriháttar alvarlegra aukaverkana á hjarta og blóðrás (major adverse cardiovascular event, MACE) í klínísku, slembiröðuðu tvíblindu samanburðarrannsóknunum með lyfleysu (CLEAR1 og CLEAR2) (sjá kafla 5.1).

Ofnæmi

Greint hefur verið frá ofnæmi (ljósskinnþrota, ljósnæmisviðbrögðum, ofnæmishúðbólgu, kláða og ofsakláða) í tengslum við notkun lesinurads í klínískum rannsóknum, en það er mjög sjaldgæft. Ekkert tilvikanna var alvarlegt eða krafðist sjúkráðsinnlagnar.

Ónæmiskerfi

Ofnæmisviðbrögð geta komið fram sem hiti, húðviðbrögð, kuldaþrollur eða liðverkir.

Síðkomið ofnæmisheilkenni sem hefur áhrif á mörg líffæri (nefnt ofnæmisheilkenni eða lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)) ásamt hita, útbrotum, æðabólgu, eitlakvilla, sýndareitilæxli, liðverkjum, hvítfrumnaþæði, rauðkyrningageri, lifrar- og miltisstækkun, óeðlilegum niðurstöðum úr lifrarprófum og gallgangarýrnunarheilkenni (eyðilegging og hvarf gallrása

í lifur), sem koma fram í ýmsum samsetningum. Önnur líffæri geta einnig orðið fyrir áhrifum (t.d. lifur, lungu, nýru, bris, hjartavöðvi og ristill). Ef slíkar aukaverkanir koma fram getur það gerst hvenær sem er meðan á meðferð stendur og skal tafarlaust hætta notkun Duzallo til frambúðar. Ekki skal hefja meðferð á ný hjá sjúklingum með ofnæmisheilkenni. Þegar almenn ofnæmisviðbrögð hafa komið fram er yfirleitt um að ræða undirliggjandi nýrna- og/eða lifrarsjúkdóm, sérstaklega í banvænum tilvikum.

Húðviðbrögð

Húðviðbrögð eru algengustu aukaverkanirnar og geta komið fram hvenær sem er á meðferðartímanum. Þeim geta fylgt kláði, dröfnuðrður, stundum hreistur eða purpuri og geta verið flagnandi t.d. Stevens-Johnson-heilkenni/eitrunardreplos húðþekju, en það er mjög sjaldgæft. Mesta hættan á Stevens-Johnson-heilkenni og eitrunardreplosi húðþekju, eða öðrum alvarlegum ofnæmisviðbrögðum er til staðar fyrstu vikur meðferðarinnar. Ekki skal hefja meðferð á ný hjá sjúklingum með Stevens-Johnson-heilkenni/eitrunardreplos húðþekju.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og hættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Lesinurad

Engin sérstök meðferð er fyrir hendi við ofskömmtnun og einkenni ofskömmtnunar hafa ekki verið staðfest.

Allopurinol

Byggt á heimildum og í kjölfar inntöku á einum stökum skammti af 20 g af allopurinoli komu fram einkenni eins og ógleði, uppköst, niðursagnur og sundl hjá einum sjúklingi. Hjá öðrum sjúklingi leiddi inntaka á 22,5 g af allopurinoli ekki til annarra aukaverkana. Ekkert sérstakt móteitur er þekkt.

Ef grunur leikur á ofskömmtnun þá að beita einkenna- og stuðningsmeðferð, þ.m.t. fullnægjandi vökvagjöf. Í þeim tilvikum sem lyfið er gefið samhliða azatíopríni eða 6-merkaptópúríni er sérstaklega mælt með notkun aðferða sem draga úr frásogi eða hraða brotthvarfi, svo sem blóðskilun (íhuga má blóðskilun hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrna- eða lifrarárstarfsemi).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfnið

Flokkun eftir verkun: Þvagsýrugigtarlyf, lyf sem hemja þvagsýrumyndun.
ATC-flokkur: M04AA51

Verkunarháttur

Duzallo inniheldur lesinurad og allopurinol, tvö virk efni sem hemja þvagsýrumyndun með viðbótarverkun.

Lesinurad er sértækur hemill á endurfrásog þvagsýru sem hamlar þvagsýruflutningspróteini URAT1. Meirihluti endurfrásogs þvagsýru eftir síun í nýrnapiplum verður fyrir tilstilli URAT1. Með því að hamla URAT1 eykur lesinurad útskilnað þvagsýru og dregur þannig úr magni þvagsýru í sermi.

Lesinurad hamlar einnig OAT4, þvagsýruflutningspróteini sem er hluti af þvagsýrudreyra af völdum þvagræsingar.

Lesinurad í samsettri meðferð með xantinoxidasahemli eykur útskilnað þvagsýru og dregur úr framleiðslu þvagsýru sem veldur meiri lækkun á þvagsýru í sermi.

Allopurinol er xantinoxidasahemill. Allopurinol og helsta umbrotsefni þess oxypurinol sjá um að minnka magn þvagsýru í plasma og þvagi með því að hamla xantinoxidasu, ensíminu sem hvetur til oxunar á hypoxantini yfir í xantin og frá xantini yfir í þvagsýru. Auk þess að hamla sundrunarferli þúrins hjá sumum, en ekki öllum, sjúklingum með þvagsýrudreyra, tekst efninu að halda niðri nýmyndun þúrins *de novo*, með hömlun á svörun hypoxantíngúanín-fosfóríbósýl-transferasa. Önnur umbrotsefni allopurinols eru meðal annars allopurinol-ríbósíð og oxypurinol-7-ríbósíð.

Verkun og öryggi

Verkun lesinurads 200 mg einu sinni á sólarhring var rannsökuð í tveimur fjölsetra, slembiðuðum, tvíblindum klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá 812 fullorðnum sjúklingum (11% þessara sjúklinga voru aldrið ≥ 65 ára) með þvagsýrudreyra og þvagsýrugigt, í samsettri meðferð með allopurinoli (CLEAR1 og CLEAR2). Allar rannsóknirnar stóðu í 12 mánuði og sjúklingarnir fengu fyrirbyggjandi meðferð við þvagsýrugigtarköstum með colchicini eða NSAID fyrstu 5 mánuði meðferðar með lesinurad.

Ófullnægjandi svörun við Duzallo

Í CLEAR1 og CLEAR2 voru sjúklingar með þvagsýrugigt á stöðugum skammti af allopurinoli sem var a.m.k. 300 mg (eða 200 mg ef nýrnastarfsemi var meðalskert) með þvagsýrugildi í sermi hærra en 6,5 mg/dl og höfðu greint frá a.m.k. tveimur þvagsýrugigtarköstum á undanförunum 12 mánuðum. Í báðum rannsóknunum var 61% sjúklinga með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi og 19% voru með þvagsýrugigtarhnúta við upphaf rannsókna. Sjúklingar héldu áfram á allopurinoli og var slembiraðað 1:1:1 og fengu lesinurad 200 mg, lesinurad 400 mg eða lyfleysu einu sinni á sólarhring.

Aðalendapunktur verkunar í bæði CLEAR1 og CLEAR2 var hlutfall sjúklinga sem náði markmiðum um þvagsýrupéttni í sermi undir 6 mg/dl í mánuði 6. Í báðum rannsóknunum náðist markmið þvagsýrugildis í sermi undir 6 mg/dl í mánuði 6 og mánuði 12 hjá marktækt fleiri sjúklingum sem fengu lesinurad 200 mg í samsettri meðferð með allopurinoli ≥ 300 mg/sólarhring (≥ 200 mg/sólarhring hjá þátttakendum með meðalskerta nýrnastarfsemi), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í samsettri meðferð með allopurinoli (sjá töflu 3).

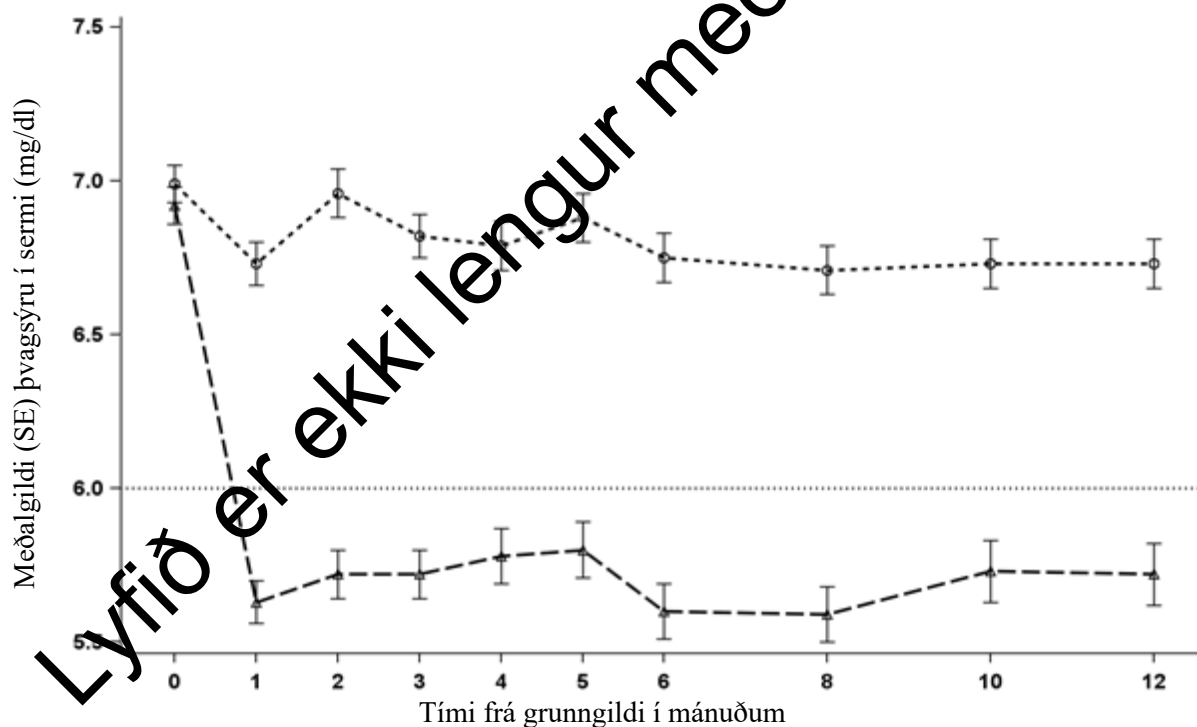
Sýnt var fram á stöðugleika varanlegrar svörunar því að fleiri sjúklingar sem fengu lesinurad 200 mg í samsettri meðferð með allopurinoli náðu markmiðum þvagsýrugildis í sermi í hverri heimsókn í 3 mánuði í röð (mánuðir 4, 5 og 6), samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu í samsettri meðferð með allopurinoli (sjá töflu 3).

Tafla 3 Hlutfall sjúklinga sem náðu markmiði um þvagsýrugildi í sermi (< 6 mg/dl) með lesinuradi í samsettri meðferð með allopurinoli – sameinaðar niðurstöður úr CLEAR1 og CLEAR2 rannsóknum

	Hlutfall sjúklinga sem náðu markmiði um þvagsýrugildi í sermi (< 6,0 mg/dl) N (%)		Hlutfallamismunur (95% C.I.)
Tímabil	Lyfleysa + allopurinol N= 407	Lesinurad 200 mg + allopurinol N= 405	Lesinurad 200 mg á móti lyfleysu
Mánuðir 4, 5, 6	48 (12%)	155 (38%)	0,26 (0,21; 0,32)
Mánuður 6	104 (26%)	222 (55%)	0,29 (0,23; 0,36)
Mánuður 12	105 (26%)	203 (50%)	0,24 (0,18; 0,31)

Þegar lesinuradi var bætt við allopurinol kom fram lækkun á meðalgildi þvagsýru í sermi samanborið við lyfleysu sem var viðvarandi í langan tíma við áframhaldandi meðferð (sjá mynd 1).

Mynd 1 Meðalgildi þvagsýru í sermi í sameinuðum klínískum rannsóknum með lesinuradi í samsettri meðferð með allopurinoli hjá sjúklingum með ófullnægjandi svörun (þvagsýrugildi í sermi $\geq$ 6 mg/dl) við allopurinoli eingöngu



Meðferðarhópur: --o-- Lyfleysa + allopurinol, --Δ-- lesinurad 200 mg + allopurinol

Í hvorri rannsókn fyrir sig var herra hlutfall sjúklinga sem fékk lesinurad 200 mg í samsettri meðferð með allopurinoli samanborið við lyfleysu í samsettri meðferð með allopurinoli sem náði þvagsýrugildi í sermi undir 5 mg/dl í mánuði 6 (CLEAR1: 29% á móti 10%; CLEAR2: 35% á móti 5%).

Aðalendapunktur hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi

Í samræmi við heildarþýðið var hlutfall sjúklinga með vægt eða meðalskerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun 30–89 ml/mín.) sem náðu markmiði þvagsýrugildis í sermi í mánuði 6 56% með lesinuradi 200 mg samanborið við 29% þegar lyfleysu var bætt við allopurinol, við skammta á bilinu 200–900 mg.

Klínískar niðurstöður – þvagsýrugigtarköst sem þarfnast meðferðar

Tíðni þvagsýrugigtarkasta sem þöfnuðust meðferðar var lág og sambærileg við lyfleysu síðustu 6 mánuði slembruðu rannsókna (eftir að fyrirbyggjandi meðferð við þvagsýrugigtarkasti var hætt) þar sem miðgildi stiga var núll. Í langtímaframhaldsrannsóknunum án samanburðar lækkaði tíðni þvagsýrugigtarkasta sem þöfnuðust meðferðar enn frekar hjá 60% þeirra sem tóku þátt í framhaldsrannsóknunum og héldu áfram með lesinuradi 200 mg í samsettri meðferð með allopurinoli eða febuxostati í allt að eitt ár til viðbótar.

Klínískar niðurstöður – samhliða notkun thiazíða

Frávíkalaus þvagsýrulækkandi áhrif í sermi komu fram hjá sjúklingum sem fengu thiazíð þvagræsilyf í klínísku samanburðarrannsóknunum með lyfleysu í samsettri meðferð með allopurinoli.

Klínískar niðurstöður – áhrif á nýru

Í tveimur 12 mánaða samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem lesinuradi í samsettri meðferð með allopurinoli var borið saman við allopurinol eitt sér (lyfleysa), hækkaði kreatínín í sermi 1,5-falt til tvöfalt miðað við upphafsgildi hjá 4,4% sjúklinga sem fengu lesinurad 200 mg og hjá 2,2% þeirra sem fengu lyfleysu; tvöföld eða meiri en tvöföld hækkun var á kreatínín í sermi miðað við upphafsgildi hjá 1,5% sjúklinga sem fengu lesinurad 200 mg og hjá 0% þeirra sem fengu lyfleysu. Hækkun kreatíníns í sermi gekk yfirleitt til baka og yfirleitt án þess að gera þyrfti hlé á meðferð. Greint var frá aukaverkunum tengdum nýrum hjá sjúklingum sem fengu lesinurad 200 mg (4,9%) samanborið við lyfleysu (4,2%) sem varð til þess að meðferð var hætt hjá 1,0% sjúklinga í báðum meðferðarhópum (sjá kafla 4.4).

Algengasta aukaverkunin tengd nýrum var hækkun kreatíníns í blóði (3,7% með lesinuradi 200 mg samanborið við 2,2% með lyfleysu). Tíðni aukaverkana sem tengdust nýrum hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi var svipuð hjá öðrum meðferðarhópum: Lesinurad 200 mg (13,4%) og lyfleysa (12,5%). Greint var frá alvarlegum aukaverkunum tengdum nýrum, t.d. bráðri nýrnabilun og skertri nýrnastarfsemi, hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (0,2%) en ekki hjá neinum sjúklingi sem fékk lesinurad 200 mg.

Upplýsingar úr langtímaframhaldsrannsóknum í 52 mánuði leiddi í ljós öryggi með tilliti til nýrna sem var í samræmi við það sem kom fram í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu.

Sjúklingar með sögu um nýrnasteina fengu að taka þátt í 12 mánaða rannsóknunum með lesinuradi í samsettri meðferð með allopurinoli. Í þessum rannsóknum var greint frá nýrnasteinum sem aukaverkun (algenast var steinn í nýra) hjá sjúklingum sem fengu lesinurad 200 mg (0,5%) og lyfleysu (1,2%).

Klínískar niðurstöður – öryggi varðandi hjarta og æðar

Í klínísku slembiröðuðu tvíblindu samanburðarrannsóknunum með lyfleysu á samhliða meðferð var endurskoðuð tíðni meiriháttar alvarlegra aukaverkana á hjarta og blóðrás (MACE; dauðsfall af völdum hjarta- eða æðasjúkdóms, hjartadrep sem var ekki banvænt eða heillaslag sem var ekki banvænt) á hver 100 sjúklingaár útsetningar 0,60 (95% öryggisbil (C.I.) 0,15; 2,41) fyrir lyfleysu og 0,61 (95% öryggisbil 0,15; 2,43) fyrir lesinurad 200 mg, þegar það var notað í samsettri meðferð með allopurinoli í CLEAR1 og CLEAR2. Ekki hefur verið sýnt fram á orsakasamhengi við lesinurad.

Í sömu rannsóknum höfðu allir sjúklingar með MACE sem voru meðhöndlaðir með lesinuradi 200 mg sögu um hjartabilun, heillaslag eða hjartadrep. Greining á gögnum eftir að rannsókn lauk hjá undirhópi sjúklinga í mikilli hættu á hjarta- eða æðasjúkdómi við upphaf rannsóknar (skilgreint sem skammvinnt blóðþurrðarkast, hjartaöng, hjartabilun, hjartadrep, útlægur æðasjúkdómur og/eða heillaslag) sýndi að tíðni MACE var 0/39 fyrir lyfleysu og 2/43 fyrir lesinurad 200 mg.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Duzallo hjá öllum undirhópum barna við meðferð á og fyrirbyggjandi við þvagsýrudreyra (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Lesinurad

Nýting lesinurads er u.þ.b. 100%. Lesinurad frásogast hratt eftir inntöku. Gjöf Duzallo með fituríkri/orkuríkri máltíð leiddi ekki til breytinga á AUC fyrir lesinurad en C_{max} lækkaði um 46% og t_{max} jókst úr 2 í 4,5 klst. samanborið við lyfjagjöf á fastandi maga. Í klínískum rannsóknum var lesinurad gefið með mat þar sem lækun þvagsýru í sermi var meiri eftir fæðuneyslu (sjá kafla 4.2). Lesinurad er gefið sem 50:50 blanda lesinurad atropísomera. Hlutfall atropísomera 1 á móti atropísomer 2 AUC (0-24) var 44:56 vegna þess að atropísomer 1 verður fyrir hraðra umbroti en atropísomer 2, sem veldur því að útsetning atropísomera 1 í plasma er lægri en atropísomer 2.

Allopurinol

Allopurinol frásogast hratt úr meltingarveginum og er helmingunartími þess í plasma talinn vera um það bil ein klukkustund. Gjöf Duzallo með fituríkri/orkuríkri máltíð leiddi ekki til breytinga á AUC fyrir allopurinol en C_{max} lækkaði um 18% og t_{max} jókst úr 1,25 í 3 klst. samanborið við lyfjagjöf á fastandi maga. Neysla matar hafði ekki áhrif á AUC og C_{max} fyrir oxypurinol.

Dreifing

Lesinurad

Lesinurad er mikið próteinbundið í plasma (meira en 98%), aðallega við albúmín. Ekki er um breytingu á bindingu við plasmaprótein að ræða sem skiptir máli hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Meðaldreifingarrúmmál lesinurads við jafnvægi var u.þ.b. 20 l eftir gjöf í bláæð. Meðalgildi plasma-/blóðhlutfalls AUC og C_{max} fyrir lesinurad var u.þ.b. 1,8 sem gefur til kynna að það fór ekki inn í eða dreifðist að ráði í rauð blóðkorn.

Allopurinol

Allopurinol er bundið plasmapróteinum að óverulegu marki og því er ekki talið að breytingar á próteinbindingu hafi marktæk áhrif á úthreinsun. Dreifingarrúmmál allopurinols er um það bil 1,6 l/kg sem bendir til frekar mikillar upptöku í gegnum vefi. Ekki hefur verið greint frá þéttni allopurinols í vefjum manna en líklegt þykir að allopurinol og oxypurinol sé til staðar í mestu magni í slímhúðum í lifur og þörmum þar sem virkni xantinoxidasa er hvað mest.

Umbrot

Lesinurad

Umbrot lesinurads verða með oxun, aðallega fyrir tilstilli cýtókróm P450 (CYP) 2C9 í milliefni M3c (greinist ekki *in vivo*) og umbrotnar svo af völdum epoxíð hýdrólasa í frymisögnum (mEH) í umbrotsefni M4. Umbrot lesinurads eru að litlu leyti vegna CYP1A1, CYP2C19 og CYP3A. Atropísomer 1 umbrotnar hratt fyrir tilstilli CYP2C9 meðan atropísomer 2 umbrotnar að litlu leyti fyrir tilstilli bæði CYP2C9 og CYP3A4. Ekki er vitað til þess að umbrotsefni eigi þátt í þvagsýrulækkandi áhrifum lesinurads.

Allopurinol

Oxypurinol er aðalumbrotsefni allopurinols. Önnur umbrotsefni allopurinols eru meðal annars allopurinol-ríbósíð og oxypurinol-7-ríbósíð.

Brotthvarf

Lesinurad

Nýrnaúthreinsun er 25,6 ml/mín. (frávikshlutfall, CV= 56%). Lesinurad er mikið próteinbundið og nýrnaúthreinsun er mikil (samanborið við dæmigerðan gauksúunarhraða hjá mönnum), sem bendir til að virk seyting gegni veigamiklu hlutverki í nýrnaútskilnaði lesinurads. Innan 7 daga eftir stakan skammt af geislamerktu lesinuradi greindist 63% af gefnum geislamerktum skammti í þvagi og 32% í hægðum. Mest geislavirkni greindist í þvagi (> 60% af skammtinum) fyrstu 24 klst. Óbreytt lesinurad í þvagi var u.þ.b. 30% af skammtinum. Helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) fyrir lesinurad var u.þ.b. 5 klst. eftir stakan skammt. Lesinurad safnast ekki fyrir eftir gjöf endurtekinna skammta.

Allopurinol

Um það bil 20% af innbyrtu allopurinoli skilst út í hægðum. Brotthvarf allopurinols fer aðallega fram með umbroti þess í oxypurinol fyrir tilstilli xantinoxidasa og aldehýðoxidasa, en innan við 10% af óbreytta virka efninu skilst út með þvagi. Helmingunartími allopurinols í plasma er um 0,5 til 1,5 klukkustundir.

Oxypurinol er ekki eins öflugur hemill xantinoxidasa og allopurinol en helmingunartími oxypurinols í plasma er mun lengri. Hann hefur verið áætlaður á bilinu 13 til 30 klukkustundir hjá mönnum. Af þeim sökum helst árangursrík hömlun xantinoxidasa í 24 klukkustundir eftir stakan dagskammt af allopurinoli. Hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi mun oxypurinol safnast fyrir smám saman þar til jafnvægi í plasmabéttni oxypurinols hefur náðst. Hjá þessum sjúklingum, sem taka 300 mg af allopurinoli á dag, er plasmabéttni oxypurinols yfirleitt á bilinu 5–10 mg/litra.

Oxypurinol skilst út óbreytt með þvagi en helmingunartími brotthvarfs er langur vegna þess að það er frásogað aftur í píplum. Gildin fyrir helmingunartíma brotthvarfs eru á bilinu 13,6 til 29 klukkustundir. Þessi mikli munur á milli gilda getur stafað af ólíkum rannsóknarsniði og/eða mismunandi kreatínínúthreinsun hjá sjúklingunum.

Línulegt/ólinulegt samband

Eftir endurtekna skammta af lesinurad sem gefnir voru einu sinni á sólarhring, benti ekkert til tímaháðra breytinga á lyfjahvörfum og viðhældust lyfjahvörf í réttu hlutfalli við skammta.

In vitro mat á milliverkunum

Lesinurad umbrotnar aðallega fyrir tilstilli CYP2C9 og mEH, og í minna mæli fyrir tilstilli CYP1A1, CYP2C19 og CYP3A4. *In vitro* er lesinurad hemill CYP2C8 en ekki CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 og mEH. Að auki er lesinurad virkir CYP2B6 og CYP3A gegnum óskilyrtan androstanviðtaka (CAR)/pregnan X viðtaka (PXR) *in vitro*. *In vivo* er lesinurad hvorki hemill neyðni CYP2C9 og 2C8, en vægur til í meðallagi öflugur virkir CYP3A. CYP2B6 hefur ekki verið rannsakað *in vivo*.

Lesinurad er hvarfefni OATP1B1, OAT1, OAT3 og OCT1. *In vitro* er lesinurad hemill OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 og OCT1 við klínískt marktæka plasmabéttni. Þó hafði lesinurad ekki áhrif á *in vivo* virkni OATP1B1, OAT1, OAT3 og OCT1. Lesinurad er ekki *in vitro* hemill P-glýcópróteins, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K eða BSEP.

Sérstakir hópar

Skert nýrnastarfsemi

Lesinurad

Í lyfjahvarfagreiningu á klínískum gögnum um þvagsýrugigt hjá sjúklingum sem fengu meðferð í allt að 12 mánuði var aukning á útsetningu fyrir lesinuradi metin u.þ.b. 12%, 31% og 65% hjá sjúklingum

með vægt skerta, meðalskerta og verulega skerta nýrnastarfsemi, talið í sömu röð, samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi.

Eftir að einstaklingar með skerta nýrnastarfsemi höfðu fengið stakan skammt af lesinuradi var C_{max} og AUC fyrir lesinurad 36% og 30% hærra (200 mg) hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun 60 til 89 ml/mín.), 20% og 73% hærra (200 mg) og 3% og 50% hærra (400 mg) hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun 30 til 59 ml/mín.) og 13% hærra og 113% hærra (400 mg) hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (áætluð kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.) samanborið við þá sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi.

Allopurinol

Úthreinsun allopurinols og oxypurinols er miklu minni hjá sjúklingum með lélega nýrnastarfsemi sem leiðir til hærri plasmagilda þegar um er að ræða langvinna meðferð. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi og gildi kreatínínúthreinsunar á bilinu 10 til 20 ml/mín. voru með plasmabætur oxypurinols sem var u.þ.b. 30 mg/lítur eftir langvarandi meðferð með 300 mg af allopurinoli á dag. Það er um það bil sú þéttni sem næðist með 600 mg skömmtum á sólarhring hjá þeim sem hafa eðlilega nýrnastarfsemi. Því er nauðsynlegt að minnka skammt allopurinols hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2).

Skert lifrarstarfsemi

Eftir að sjúklingar með vægt skerta (Child-Pugh flokkur A) eða meðalskerta (Child-Pugh flokkur B) lifrarstarfsemi fengu stakan 400 mg skammt af lesinuradi var C_{max} fyrir lesinurad svipað, og AUC fyrir lesinurad var 7% og 33% hærra, talið í sömu röð, samanborið við þá sem voru með eðlilega lifrarstarfsemi. Klínísk reynsla er ekki fyrir hendi hjá sjúklingum með alvarlega skerta (Child-Pugh flokkur C) lifrarstarfsemi.

CYP2C9 slakir umbrjótur

Um það bil helmingur af skammti lesinurads til inntöku hreinsast út fyrir tilstilli umbrota af völdum CYP2C9. Áhrif CYP2C9 arfgerðar á lyfjahvörf lesinurads voru rannsökuð hjá 8 heilbrigðum einstaklingum og 59 sjúklingum með þvagsýrni eftir skammta lesinurads á bilinu 200 mg til 600 mg daglega, með eða án xantinoxidasehemils. Samanborið við einstaklinga sem eru hraðir umbrjótur með tilliti til CYP2C9 (CYP2C9 *1/*1 [N= 41]), jókst útsetning fyrir lesinuradi hjá einstaklingum með miðlungi slakt umbrot með tilliti til CYP2C9 (CYP2C9 *1/*3 [N= 4], u.þ.b. 22% aukning á AUC) og hjá einstaklingum sem eru slakir umbrjótur með tilliti til CYP2C9 (CYP2C9 *3/*3 [N= 1], u.þ.b. 111% aukning á AUC) ásamt auknum nýrnaútskilnaði lesinurads, við 400 mg skammt. Engu að síður voru einstaklingar vel innan marka þess sem sást hjá þeim sem eru hraðir umbrjótur.

Gæta skal varúðar við notkun Duzallo hjá sjúklingum sem vitað er eða grunur er um að séu slakir umbrjótur með tilliti til CYP2C9, byggt á fyrri sögu eða reynslu eftir önnur CYP2C9-hvarfefni (sjá kafla 4.4).

Aðrir sérstakir hópar

Byggt á greiningu á lyfjahvörfum hefur aldur, kyn, kynþáttur og þjóðerni ekki klínísk áhrif sem skipta máli á lyfjahvörf lesinurads. Byggt á lyfjahvarfalíkani er líklegt að AUC aukist um um það bil 200% samanborið við eðlilega nýrnastarfsemi og óskerta nýrnastarfsemi hjá sjúklingum með meðalskerta nýrnastarfsemi og minnkaða CYP2C9 virkni (samhliðagið CYP2C9 hemils eða einstaklingur með slakt umbrot með tilliti til CYP2C9).

Lyfjahvörf hjá öldruðum sjúklingum

Lyfjahvörf allopurinols eru ekki líkleg til að breytast af öðrum orsökum en skertri nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2, Skert nýrnastarfsemi).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Lesinurad

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska.

Allopurinol

Í dýrarannsóknum hefur langtímanotkun á stórum allopurinolskömmtum leitt til myndunar á xantinútfellingum sem ollu breytingum í þvagrás.

Engar vísbendingar um stökkbreytandi eða krabbameinsvaldandi áhrif hafa komið fram til þessa í *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

Í einni rannsókn með músum sem fengu 50 eða 100 mg/kg skammta í kviðarhol á 10. eða 13. degi meðgöngu kom fram afbrigðileiki hjá fósturum, en í annarri svipaðri rannsókn með rottum og 120 mg/kg skammti á 12. degi meðgöngu kom enginn afbrigðileiki fram. Víðtækar rannsóknir á músum með stórum skömmtum af allopurinoli til inntöku sem voru allt að 100 mg/kg/sólarhring, rottum með allt að 200 mg/kg/sólarhring og kaninum með allt að 150 mg/kg/sólarhring á 8. til 16. degi meðgöngu, sýndu ekki fram á neikvænskapandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Hýdroxýprópýlsellulósi
Örkristallaður sellulósi
Laktósa einhýdrat
Crospovidon
Magnesíumsterat

Töfluhúð

Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Triacetín
Gult járnvíoxíð (E172)
Rautt járnvíoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ógegnisæ (PVC/PVdC/ál) þynna.

Pakkningastærðir með 10, 30 eða 100 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Þýskaland
Sími.: + 49-241-569-0

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING LYFJURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRIN MARKAÐSLEYFIS
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LÍFSINS

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krata um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagát og gerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærð áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISDILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA fyrir 10, 30 og 100 filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

Duzallo 200 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur
allopurinol/lesinurad

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg allopurinol og 200 mg lesinurad

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1300/001	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/18/1300/002	100 filmuhúðaðar töflur
EU/1/18/1300/005	10 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

duzallo 200 mg/200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkninu er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNA

1. HEITI LYFS

Duzallo 200 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur
allopurinol/lesinurad

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Grünenthal GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA fyrir 10, 30 og 100 filmuhúðaðar töflur

1. HEITI LYFS

Duzallo 300 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur
allopurinol/lesinurad

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 300 mg allopurinol og 200 mg lesinurad

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

10 filmuhúðaðar töflur
30 filmuhúðaðar töflur
100 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/18/1300/003	30 filmuhúðaðar töflur
EU/1/18/1300/004	100 filmuhúðaðar töflur
EU/1/18/1300/006	10 filmuhúðaðar töflur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

duzallo 300 mg/200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkninu er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Duzallo 300 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur
allopurinol/lesinurad

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Grünenthal GmbH

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Duzallo 200 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur allopurinol/lesinurad

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Duzallo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Duzallo
3. Hvernig nota á Duzallo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Duzallo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Duzallo og við hverju það er notað

Duzallo inniheldur virku efnin allopurinol og lesinurad. Það er notað til meðferðar á þvagsýrugigt hjá fullorðnum sjúklingum ef ekki næst að stjórna þvagsýrugigtinni með allopurinoli eingöngu. Þvagsýrugigt er tegund liðagigtar af völdum uppsöfnunar þvagsýrukristalla í kringum liði. Með því að draga úr magni þvagsýru í blóði stöðvar Duzallo þessa uppsöfnun og gæti komið í veg fyrir frekari skemmdir í liðum.

2. Áður en byrjað er að nota Duzallo

Ekki má nota Duzallo ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir allopurinoli, lesinuradi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- þú ert með æxlissundrunarheilkenni – hratt niðurbrot krabbameinsfruma sem getur valdið háum þvagsýrugildum.
- þú ert með Lesch-Nyhan heilkenni – mjög sjaldgæfur arfgengur sjúkdómur sem byrjar á barnsaldri og lýsir sér með of mikilli þvagsýru í blóði.
- nýrnastarfsemi er mjög skert eða ef þú ert með nýrnasjúkdóm á lokastigi (þegar nýrun starfa ekki lengur nægilega vel til að mæta þörfum líkamans).
- þú hefur fengið nýrnaígræðslu.
- þú ert í nýrnaskilun.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Duzallo er notað ef:

- þú ert með eða hefur fengið hjartabilun eða önnur hjartavandamál,
- þvagsýrugigtin versnar.

Sumir sjúklingar geta fengið fleiri þvagsýrugigtarköst (skyndilegan eða mikinn verk og bólgu í liðum) þegar byrjað er að nota Duzallo og á fyrstu vikum eða mánuðum meðferðarinnar. Ef það gerist skaltu halda áfram að taka Duzallo og ræða við lækinn eða lyfjafræðing. Lyfið stuðlar enn að því að draga úr magni þvagsýru. Þegar frá líður fækkar þvagsýrugigtarköstunum ef töku Duzallo er haldið áfram samkvæmt ráðleggingum læknisins. Læknirinn gæti gefið þér önnur lyf til að fyrirbyggja eða meðhöndla þvagsýrugigtarköstin. Hann mun einnig segja þér hversu lengi þú átt að taka þau lyf.

- þú ert með skjaldkirtilstruflanir.

Útbrot og sjúkdómseinkenni í húð

Alvarleg húðútbrot (ofnæmisheilkenni, Stevens-Johnson-heilkenni og eitrunardreplos húðþekju) hafa komið fram hjá sjúklingum sem taka allopurinol. Útbrotunum geta fylgt sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og tárubólga (rauð og þrútin augu). Þessi alvarlegu húðútbrot koma oft í kjölfar flensklæra einkenna eins og hita, höfuðverkar eða verkja í líkamanum. Útbrotin geta þakið stóra hluta líkamans og verið bæði með blóðrum eða flagnandi húð. Þessi alvarlegu húðviðbrögð geta verið algengari hjá:

- fólki af Han-kínverskum, tælenskum eða kóreskum uppruna
- fólki með nýrnavandamál sem tekur þetta lyf ásamt þvagræsilyfi (lyf sem eykur þvagn).

Ef þú færð útbrot eða einhver þessara einkenna á húð **skaltu strax hætta að taka lyfið og hafa tafarlaust samband við lækinn.**

Nýrnasjúkdómar

Duzallo getur valdið alvarlegum nýrnavandamálum (sjá kafla 4). Læknirinn athugar nýrnastarfsemi áður en meðferð með Duzallo hefst og meðan á meðferðinni með Duzallo stendur. Læknirinn gæti stöðvað meðferðina með Duzallo ef blóðprufur benda til breytinga á nýrnastarfsemi eða ef þú færð einkenni um nýrnavandamál. Læknirinn gæti sagt þér að byrja aftur á meðferð með Duzallo þegar nýrnastarfsemin hefur lagast.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Duzallo hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Duzallo

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Duzallo getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Duzallo.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef einhver af eftirfarandi lyfjum eru notuð:

- acetylsalicylsýra - við hita og verkjum, í stærri skömmtum en 325 mg á dag
- lyf við of háum blóðþrýstingi svo sem ACE-hemlar, bjúgtöflur (lyf sem auka þvaglát) og kalsíumgangalvar, t.d. amlodipín
- lyf við of háu gildi kólesteróls, t.d. simvastatín
- fluconazole - við sveppasýkingum
- amiodaron - við hjartsláttartruflunum
- valproicýsýra, valpromid, fenýtóín eða carbamazepín - við flogum, lyndistruflunum og til að koma í veg fyrir mígreni
- dpropion - við þunglyndi eða til að aðstoða við að hætta reykingum
- sildenafil - við rístruflunum
- getnaðarvarnarlyf - notuð til að koma í veg fyrir þungun, þ.m.t. getnaðarvarnarlyf til inntöku (eins og pillan), stungulyf, plástrar og vefjalyf
- segavarnarlyf með kúmaríni - til að koma í veg fyrir og meðhöndla blóðtappa
- sýklalyf eins og ampicillín eða amoxicillín
- lyf til meðferðar við alnæmi/HIV, t.d. dídánósín, efavirenz
- klórprópamíð, notað við sykursýki
- teófýllín, notað við öndunarerfiðleikum
- lyf til að draga úr ónæmissvörun (ónæmisbælandi lyf) t.d. cíklósporín, azatíoprín
- vidarabín, notað við herpesveiru eða hlaupabólu

- frumuhemjandi lyf (t.d. cýklófosfamíð, doxórúbicín, bleómýsín, prókarbazín, alkýlerandi lyf, merkaptópúrín), notuð við krabbameini eða gigtarsjúkdómum
- álhýdroxíð, notað við brjóstsvíða og sýrumyndun í maga (líða skulu a.m.k. 3 klukkustundir á milli skammta þegar þessi tvö lyf eru tekin samhliða).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss), ráðfærðu þig þá við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Duzallo.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Til öryggis ætti að forðast notkun Duzallo á meðgöngu. Leitið ráða hjá læknum.

Notkun Duzallo er ekki ráðlögð við brjóstagið þar sem allopurinól berst í brjóstamjólk.

Ekki er víst að hormónagetnaðarvarnir (hvort sem lyfjaformið er til inntöku, stungulyf, umhúð eða til ígræðslu) séu öruggar þegar Duzallo er tekið á sama tíma. Íhuga skal aðra getnaðarvörn. Leitið ráða hjá læknum.

Akstur og notkun véla

Duzallo getur valdið syfju, sundli eða óstöðugleika. Þú skalt ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir þessum áhrifum.

Duzallo inniheldur laktósa

Duzallo-töflur innihalda laktósa (tegund sykurs). Ef óþol fyrir sykri hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Duzallo

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Styrkleiki

Duzallo-skammtsins sem valinn er fer eftir hversu stórt skammtur af allopurinóli hefur verið tekinn áður, sem stakar töflur, og verður ákveðinn af læknum. Lækinn lætur þig vita ef þú þarft fleiri skammta af allopurinóli.

Duzallo er tafla sem taka skal á morgun. Ráðlagður skammtur er ein tafla einu sinni á dag, að morgni.

Ekki má taka meira en eina töflu á hverjum degi.

Gleypa skal töfluna heilu lagi með vatni að loknum morgunverði. Drekkja á vel af vatni yfir daginn til að draga úr hættu á njúrnasteinum.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af lyfinu en mælt er fyrir um á að tala við lækinn eða fara á næsta sjúkrahús án tafar. Þú finnur mögulega til ógleði, kastar upp, svimar eða færð niðurgang.

Ef gleymist að taka Duzallo

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Bíðið og takið næsta skammt af Duzallo næsta morgun.

Ef hætt er að nota Duzallo

Ekki má hætta að taka Duzallo án þess að ræða fyrst við lækinn, jafnvel þótt þér líði betur. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Nýrnasjúkdómar

Ef einhver eftirfarandi aukaverkana kemur fram, **hættu strax að taka Duzallo og leitaðu tafarlaust til læknis**, þar sem þetta getur bent til nýrnavandamála – þú gætir þurft á tafarlausri lækni meðferð að halda.

Einkennin geta m.a. verið:

Sjaldgæfar – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- verkur í síðu (undir rifjum og fyrir ofan mjaðmabein),
- ógleði,
- uppköst,
- breytingar á þvaglátum eða erfiðleikar með þvaglát,
- þreytu- eða vanlíðunartilfinning eða lystarleysi.

Ofnæmi

Ef þú færð ofnæmisviðbragð **skaltu strax hætta að taka Duzallo og leita tafarlaust til læknis**.

Einkennin geta m.a. verið:

Sjaldgæfar – geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum

- flögnun húðar, blöðrur eða sár á vörum og í munni
- örsjaldan geta einkennin verið skyndileg blísturshljóð við öndun, hraður hjartsláttur eða þyngsli fyrir brjósti og örmögnun.
- hiti, húðútbrot, liðverkir og óeðlilegar niðurstöður blóðprufa og lifrarprófa (þetta geta verið merki um ofnæmisheilkenni sem hefur áhrif á möguleikni)

Mjög sjaldgæfar – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- hugsanlega lífshættuleg húðútbrot (Stevens-Johnson-heilkenni, eitrundardreplos húðþekju) sem koma fyrst fram sem rauðleitir blettir eða hringlaga flekkir, oft með miðlægum blöðrum á bolnum. Önnur einkenni sem geta fylgt eru m.a.:
 - o sár í munni, hálsi, nefi, kynfæðum og tárubólga (rauð og þrútin augu)
 - o útbreiddar blöðrur eða flögnun í húð
 - o flensulík einkenni

Koma örsjaldan fyrir – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- bólga í vörum, tungu, andlinni, hálsi, erfiðleikar við kyngingu eða öndun eða rauð upphleypt kláðaútbrot/ofsakláði (ofsabjúgur)
- Duzallo getur haft áhrif á blóðið og valdið því að marblettir myndast óeðlilega oft eða valdið hálssærindum og öðrum einkennum sýkingar. Þessi áhrif koma yfirleitt fram hjá einstaklingum með lifrar- eða nýrnasjúkdóma (kyrmingaburrð).

Aðrar aukaverkanir

Algengar – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- hækkuð gildi skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóðinu,
- menna,
- höfuðverkur,
- blóðprufur sem sýna aukið magn kreatíníns (sem getur verið einkenni nýrnasjúkdóma),
- brjóstsviði (bakflæði),
- húðútbrot.

Sjaldgæfar – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- nýrnasteinar,
- nýrun hætta að virka rétt,
- húðviðbrögð þ.m.t. roði, kláði í húð, upphleypt útbrot (ofsakláði) og útbrot við sólarljósi,
- vökvaskortur (mikið vökvatap úr líkamanum),

- ógleði eða uppköst,
- niðurgangur,
- óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófi.

Mjög sjaldgæfar – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- lifrarsjúkdómar (lifrabólga).

Koma örsjaldan fyrir – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- brjóstverkur, hægur hjartsláttur, hár blóðþrýstingur eða hægur púls,
- blóðug uppköst (endurtekin blóðuppköst), umframfita í hægðum (fituhægðir),
- bólga í munnslímhúð (munnbólga), breytingar á tíðni hægðalosunar (breytingar á þarmahreyfingum),
- hárlos eða litabreyting á hári,
- óeðlileg efnaskipti glúkósa (sykursýki; lækinn gæti viljað mæla blóðsykurgildi til að kanna þetta),
- hátt magn kólesteróls í blóðinu (blóðfituhækkun),
- þunglyndi,
- dá,
- slappleiki, dofi, óstöðugleiki, erfiðleikar við vöðvahreyfingar (lömun) eða meðvitundarleysi,
- vangeta til að stjórna vöðvahreyfingum (slingur),
- tilfinning um dofa, kitl, stingi eða sviðatilfinningu í húð (náladofti),
- höfuðverkur, sundl, svefndrungi eða sjóntruflanir,
- ský í auga (drer),
- breytingar á bragðskyni,
- blóð í þvagini (blóðmiga),
- ófrjósemi eða ristuflanir hjá körlum,
- brjóstastækkun hjá karlmönnum og konum,
- vökvaupsöfnun sem veldur bólgu (bjúg), einkum á ökkulum,
- vöðvaverkir,
- sársaukafull kýli á húð,
- taugaskemmdir sem geta valdið dofa, verkjum og slappleika.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverri landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Duzallo

Geymið þetta þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni eða þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Duzallo inniheldur

Virku innihaldsefnin eru allopurinol og lesinurad.

Hver filmuhúðuð tafla af Duzallo 200 mg/200 mg inniheldur 200 mg af allopurinoli og 200 mg af lesinuradi.

Önnur innihaldsefni eru:

- töflukjarni: hýdroxýprópýlsellulósi, örkristallaður sellulósi, laktósa einhýdrat, crospovidon, magnesíumsterat
- filmuhúð: hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), triacetín, gult járnoxíð (E172), rautt járnoxíð (E172)

Lýsing á útliti Duzallo og pakkningastærðir

Duzallo 200 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur eru fölbleikar, ílangar töflur með áletruninni „ES200“ og „ALO200“ á annarri hliðinni.

Duzallo 200 mg/200 mg töflur eru fáanlegar í þynnupakkningum sem innihalda 10, 30 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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 Plads 20
0164 Oslo
Tlf: + 47 2299 6034

Ελλάδα
Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

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

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

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

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

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

Hrvatska
Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

România
Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

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

Slovenija
Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Duzallo 300 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur allopurinol/lesinurad

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Duzallo og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Duzallo
3. Hvernig nota á Duzallo
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Duzallo
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Duzallo og við hverju það er notað

Duzallo inniheldur virku efnið allopurinol og lesinurad. Það er notað til meðferðar á þvagsýrugigt hjá fullorðnum sjúklingum ef ekki næst að stjórna þvagsýrugigtinni með allopurinoli eingöngu. Þvagsýrugigt er tegund liðagigtar af völdum uppsöfnunar þvagsýrukristalla í kringum liði. Með því að draga úr magni þvagsýru í blóði stöðvar Duzallo þessa uppsöfnun og gæti komið í veg fyrir frekari skemmdir í liðum.

2. Áður en byrjað er að nota Duzallo

Ekki má nota Duzallo ef:

- um er að ræða ofnæmi fyrir allopurinoli, lesinuradi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- þú ert með æxlissundrunarheilkenni – hratt niðurbrot krabbameinsfruma sem getur valdið háum þvagsýrugildum.
- þú ert með Lesch-Nyhan heilkenni – mjög sjaldgæfur arfgengur sjúkdómur sem byrjar á barnsaldri og lýsir sér með of mikilli þvagsýru í blóði.
- nýrnastarfsemi er mjög skert eða ef þú ert með nýrnasjúkdóm á lokastigi (þegar nýrun starfa ekki lengur nægilega vel til að mæta þörfum líkamans).
- þú hefur fengið nýrnaígræðslu.
- þú ert í nýrnaskilun.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Duzallo er notað ef:

- þú ert með eða hefur fengið hjartabilun eða önnur hjartavandamál,
- þvagsýrugigtin versnar.

Sumir sjúklingar geta fengið fleiri þvagsýrugigtarköst (skyndilegan eða mikinn verk og bólgu í liðum) þegar byrjað er að nota Duzallo og á fyrstu vikum eða mánuðum meðferðarinnar. Ef það gerist skaltu halda áfram að taka Duzallo og ræða við lækinn eða lyfjafræðing. Lyfið stuðlar enn að því að draga úr magni þvagsýru. Þegar frá líður fækkar þvagsýrugigtarköstunum ef töku Duzallo er haldið áfram samkvæmt ráðleggingum læknisins. Læknirinn gæti gefið þér önnur lyf til að fyrirbyggja eða meðhöndla þvagsýrugigtarköstin. Hann mun einnig segja þér hversu lengi þú átt að taka þau lyf.

- þú ert með skjaldkirtilstruflanir.

Útbrot og sjúkdómseinkenni í húð

Alvarleg húðútbrot (ofnæmisheilkenni, Stevens-Johnson-heilkenni og eitrunardreplos húðþekju) hafa komið fram hjá sjúklingum sem taka allopurinol. Útbrotunum geta fylgt sár í munni, hálsi, nefi, kynfærum og tárubólga (rauð og þrútin augu). Þessi alvarlegu húðútbrot koma oft í kjölfar flensherra einkenna eins og hita, höfuðverkar eða verkja í líkamanum. Útbrotin geta þakið stóra hluta líkamans og verið bæði með blóðrum eða flagnandi húð. Þessi alvarlegu húðviðbrögð geta verið algengari hjá:

- fólki af Han-kínverskum, tælenskum eða kóreskum uppruna
- fólki með nýrnavandamál sem tekur þetta lyf ásamt þvagræsilyfi (lyf sem eykur þvagn).

Ef þú færð útbrot eða einhver þessara einkenna á húð **skaltu strax hætta að taka lyfið og hafa tafarlaust samband við lækinn.**

Nýrnasjúkdómar

Duzallo getur valdið alvarlegum nýrnavandamálum (sjá kafla 4). Læknirinn athugar nýrnastarfsemi áður en meðferð með Duzallo hefst og meðan á meðferðinni með Duzallo stendur. Læknirinn gæti stöðvað meðferðina með Duzallo ef blóðprufur benda til breytinga á nýrnastarfsemi eða ef þú færð einkenni um nýrnavandamál. Læknirinn gæti sagt þér að byrja aftur á meðferð með Duzallo þegar nýrnastarfsemin hefur lagast.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Duzallo hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða Duzallo

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Duzallo getur haft áhrif á verkun annarra lyfja. Sum önnur lyf geta einnig haft áhrif á verkun Duzallo.

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita ef einhver af eftirfarandi lyfjum eru notuð:

- acetylsalicylsýra - við hita og verkjum, í stærri skömmtum en 325 mg á dag
- lyf við of háum blóðþrýstingi svo sem ACE-hemlar, bjúgtöflur (lyf sem auka þvaglát) og kalsíumgangalvar, t.d. amlodipin
- lyf við of háum gildi kólesteróls, t.d. simvastatin
- fluconazole – við sveppasýkingum
- amiodaron – við hjartsláttartruflunum
- valproicýsýra, valpromid, fenýtóín eða carbamazepin – við flogum, lyndistruflunum og til að koma í veg fyrir mígreni
- dpropion – við þunglyndi eða til að aðstoða við að hætta reykingum
- sildenafil – við rístruflunum
- getnaðarvarnarlyf – notuð til að koma í veg fyrir þungun, þ.m.t. getnaðarvarnarlyf til inntöku (eins og pillan), stungulyf, plástrar og vefjalyf
- segavarnarlyf með kúmaríni – til að koma í veg fyrir og meðhöndla blóðtappa
- sýklalyf eins og ampicillín eða amoxicillín
- lyf til meðferðar við alnæmi/HIV, t.d. dídánósín, efavirenz
- klórprópamíð, notað við sykursýki
- teófýllín, notað við öndunarerfiðleikum
- lyf til að draga úr ónæmissvörun (ónæmisbælandi lyf) t.d. cíklósporín, azatíoprín
- vidarabín, notað við herpesveiru eða hlaupabólu

- frumuhemjandi lyf (t.d. cýklófosfamíð, doxórúbicín, bleómýsín, prókarbazín, alkýlerandi lyf, merkaptópúrín), notuð við krabbameini eða gigtarsjúkdómum
- álhýdroxíð, notað við brjóstsviða og sýrumyndun í maga (líða skulu a.m.k. 3 klukkustundir á milli skammta þegar þessi tvö lyf eru tekin samhliða).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða þú ert ekki viss), ráðfærðu þig þá við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Duzallo.

Meðganga og brjóstagið

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Til öryggis ætti að forðast notkun Duzallo á meðgöngu. Leitið ráða hjá læknum.

Notkun Duzallo er ekki ráðlögð við brjóstagið þar sem allopurinól berst í brjóstamjólk.

Ekki er víst að hormónagetnaðarvarnir (hvort sem lyfjaformið er til inntöku, stungulyf, umhúð eða til ígræðslu) séu öruggar þegar Duzallo er tekið á sama tíma. Íhuga skal aðra getnaðarvörn. Leitið ráða hjá læknum.

Akstur og notkun véla

Duzallo getur valdið syfju, sundli eða óstöðugleika. Þú skalt ekki aka eða nota vélar ef þú finnur fyrir þessum áhrifum.

Duzallo inniheldur laktósa

Duzallo-töflur innihalda laktósa (tegund sykurs). Ef óþol fyrir sykri hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Duzallo

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Styrkleiki

Duzallo-skammtsins sem valinn er fer eftir hversu mikið skammtur af allopurinóli hefur verið tekinn áður, sem stakar töflur, og verður ákveðinn af læknum. Lækinn lætur þig vita ef þú þarft fleiri skammta af allopurinóli.

Duzallo er tafla sem taka skal á morgun. Ráðlagður skammtur er ein tafla einu sinni á dag, að morgni.

Ekki má taka meira en eina töflu á hverjum degi.

Gleypa skal töfluna heilu lagi með vatni að loknum morgunverði. Drekkja á vel af vatni yfir daginn til að draga úr hættu á nýrnasteinum.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Eftir tekinn er stærri skammtur af lyfinu en mælt er fyrir um á að tala við lækinn eða fara á næsta sjúkrahús án tafar. Þú finnur mögulega til ógleði, kastar upp, svimar eða færð niðurgang.

Ef gleymist að taka Duzallo

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Bíðið og takið næsta skammt af Duzallo næsta morgun.

Ef hætt er að nota Duzallo

Ekki má hætta að taka Duzallo án þess að ræða fyrst við lækinn, jafnvel þótt þér líði betur. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Nýrnasjúkdómar

Ef einhver eftirfarandi aukaverkana kemur fram, **hættu strax að taka Duzallo og leitaðu tafarlaust til læknis**, þar sem þetta getur bent til nýrnavandamála – þú gætir þurft á tafarlausri lækni meðferð að halda.

Einkennin geta m.a. verið:

Sjaldgæfar – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- verkur í síðu (undir rifjum og fyrir ofan mjaðmabein),
- ógleði,
- uppköst,
- breytingar á þvaglátum eða erfiðleikar með þvaglát,
- þreytu- eða vanlíðunartilfinning eða lystarleysi.

Ofnæmi

Ef þú færð ofnæmisviðbragð **skaltu strax hætta að taka Duzallo og leita tafarlaust til læknis**.

Einkennin geta m.a. verið:

Sjaldgæfar – geta komið fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum

- flögnun húðar, blöðrur eða sár á vörum og í munni
- örsjaldan geta einkennin verið skyndileg blísturshljóð við öndun, hraður hjartsláttur eða þyngsli fyrir brjósti og örmögnun.
- hiti, húðútbrot, liðverkir og óeðlilegar niðurstöður blóðprufa og lifrarprófa (þetta geta verið merki um ofnæmisheilkenni sem hefur áhrif á mörg líffæri)

Mjög sjaldgæfar – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- hugsanlega lífshættuleg húðútbrot (Stevens-Johnson-heilkenni, eitrundardreplos húðþekju) sem koma fyrst fram sem rauðleitir blettir eða hringlaga flekkir, oft með miðlægum blöðrum á bolnum. Önnur einkenni sem geta fylgst m.a.:
- o sár í munni, hálsi, nefi, kynfæðum og tárubólga (rauð og þrútin augu)
- o útbreiddar blöðrur eða flögnun í húð
- o flensulík einkenni

Koma örsjaldan fyrir – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- bólga í vörum, tungu, andlinni, hálsi, erfiðleikar við kyngingu eða öndun eða rauð upphleypt kláðaútbrot/ofsakláði (ofsabjúgur)
- Duzallo getur haft áhrif á blóðið og valdið því að marblettir myndast óeðlilega oft eða valdið hálssærindum og öðrum einkennum sýkingar. Þessi áhrif koma yfirleitt fram hjá einstaklingum með lifrar- eða nýrnasjúkdóma (kyrmingaburrð).

Aðrar aukaverkanir

Algengar – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- hækkuð gildi skjaldkirtilsörvandi hormóns í blóðinu,
- menna,
- höfuðverkur,
- blóðprufur sem sýna aukið magn kreatíníns (sem getur verið einkenni nýrnasjúkdóma),
- brjóstsviði (bakflæði),
- húðútbrot.

Sjaldgæfar – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- nýrnasteinar,
- nýrun hætta að virka rétt,
- húðviðbrögð þ.m.t. roði, kláði í húð, upphleypt útbrot (ofsakláði) og útbrot við sólarljósi,
- vökvaskortur (mikið vökvatap úr líkamanum),

- ógleði eða uppköst,
- niðurgangur,
- óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófi.

Mjög sjaldgæfar – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- lifrarsjúkdómar (lifrabólga).

Koma örsjaldan fyrir – geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum

- brjóstverkur, hægur hjartsláttur, hár blóðþrýstingur eða hægur púls,
- blóðug uppköst (endurtekin blóðuppköst), umframfita í hægðum (fituhægðir),
- bólga í munnslímhúð (munnbólga), breytingar á tíðni hægðalosunar (breytingar á þarmahreyfingum),
- hárlós eða litabreyting á hári,
- óeðlileg efnaskipti glúkósa (sykursýki; lækinnir gæti viljað mæla blóðsykurgildi til að kanna þetta),
- hátt magn kólesteróls í blóðinu (blóðfituhækkun),
- þunglyndi,
- dá,
- slappleiki, dofi, óstöðugleiki, erfiðleikar við vöðvahreyfingar (lömun) eða meðvitundarleysi,
- vangeta til að stjórna vöðvahreyfingum (slingur),
- tilfinning um dofa, kitl, stingi eða sviðatilfinningu í húð (náladofi),
- höfuðverkur, sundl, svefndrungi eða sjóntruflanir,
- ský í auga (drer),
- breytingar á bragðskyni,
- blóð í þvagini (blóðmiga),
- ófrjósemi eða ristuflanir hjá körlum,
- brjóstastækkun hjá karlmönnum og konum,
- vökvaupsöfnun sem veldur bólgu (bjúg), eða öðrum á ökkulum,
- vöðvaverkir,
- sársaukafull kýli á húð,
- taugaskemmdir sem geta valdið dofa, verkjum og slappleika.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverri landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Duzallo

Geymið þetta þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni eða þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Duzallo inniheldur

Virku innihaldsefni eru allopurinol og lesinurad.

Hver filmuhúðuð tafla af Duzallo 300 mg/200 mg inniheldur 300 mg af allopurinoli og 200 mg af lesinuradi.

Önnur innihaldsefni eru:

- töflukjarni: hýdroxýprópýlsellulósi, örkristallaður sellulósi, laktósa einhýdrat, crospovidon, magnesíumsterat
- filmuhúð: hýprómellósi, títantvíoxíð (E171), triacetín, gult járnnoxíð (E172), rautt járnnoxíð (E172)

Lýsing á útliti Duzallo og pakkningastærðir

Duzallo 300 mg/200 mg filmuhúðaðar töflur eru appelsínugular og aðeins brúnleitar, ílangar töflur með áletruninni „LES200“ og „ALO300“ á annarri hliðinni.

Duzallo 300 mg/200 mg töflur eru fáanlegar í þynnupakkningum sem innihalda 10, 30 og 100 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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 Plads 20
0164 Oslo
Tlf: + 47 2299 6034

Ελλάδα
Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

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

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

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

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

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

Hrvatska
Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

România
Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

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

Slovenija
Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi