

VEDLEGG I
PREPARATOMFALE

Utgått markedsføringstillatelse

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duzallo 200 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter

Duzallo 300 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Duzallo 200 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 200 mg allopurinol og 200 mg lesinurad.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 102,6 mg laktose (som monohydrat).

Duzallo 300 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjert tablett inneholder 300 mg allopurinol og 200 mg lesinurad.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver filmdrasjert tablett inneholder 128,3 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Duzallo 200 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter

Svakt rosa avlange filmdrasjerte tabletter 7 x 17 mm store.

De filmdrasjerte tablettene er merket med «LES200» og «ALO200» på den ene siden.

Duzallo 300 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter

Oransje og lys brune, avlange, filmdrasjerte tabletter 8 x 19 mm store.

De filmdrasjerte tablettene er merket med «LES200» og «ALO300» på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Duzallo er indisert for behandling av hyperurikemi hos voksne pasienter med urinsyregikt som ikke har oppnådd tilstrebet serumurinsyrenivå med en passende dose allopurinol alene.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosetitrering med allopurinol til en passende dose må foretas før pasienten starter med Duzallo.

Valg av styrken av Duzallo avhenger av dose av allopurinol som tas som individuell(e) tablett(er). Den anbefalte dosen er én tablett Duzallo (200 mg/200 mg eller 300 mg/200 mg) én gang daglig. Dette er også den maksimale daglige dose av Duzallo (se pkt. 4.4).

Pasienter som for tiden behandles med doser av allopurinol høyere enn 300 mg, kan gå over til Duzallo 200 mg/200 mg eller Duzallo 300 mg/200 mg og bør få tilleggsdoser med allopurinol for å dekke den totale dosen med allopurinol tatt før overgang til Duzallo.

Pasientene skal instrueres i å holde seg velhydrert.

Pasientene skal informeres om at manglende etterlevelse av disse instruksjonene kan øke risikoen for nyrebivirkninger (se pkt. 4.4).

Tilstrebet serumurinsyrenivå er mindre enn 6 mg/dl (360 µmol/l). Hos pasienter med tofi eller vedvarende symptomer er målet mindre enn 5 mg/dl (300 µmol/l). Undersøkelser av serumurinsyrenivå kan utføres etter 4 uker for å vurdere behandlingsjustering til tilstrebet serumurinsyrenivå. Profylakse mot urinsyregiktanfall må vurderes (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Eldre (≥ 65 år)

Dosejustering basert på alder er ikke nødvendig (se pkt. 5.2). Det er imidlertid større sannsynlighet for at eldre pasienter kan ha nedsatt nyrefunksjon (se Doseringsanbefalinger ved nedsatt nyrefunksjon). Erfaring hos svært gamle pasienter (≥ 75 år) er begrenset.

Nedsatt nyrefunksjon

Duzallo er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min), med terminal nyresvikt, hos pasienter som får dialyse eller hos nyretransplanterte pasienter (se pkt. 4.3 og 4.4). Basert på virkningsmekanismen er det ikke sikkert at lesinurad har effekt hos disse pasientene (se pkt. 5.1). Duzallo bør brukes med forsiktighet hos pasienter med en kreatininclearance på 30 til mindre enn 45 ml/minutt (erfaring med lesinurad hos pasienter med estimert kreatininclearance mindre enn 45 ml/min er begrenset).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon ("Child-Pugh" klasse A og B) (se pkt. 5.2). Duzallo er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, og doseanbefalinger for Duzallo kan derfor ikke gis.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Duzallo hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Duzallo skal tas om morgenen sammen med mat og vann.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Tumorlysesyndrom eller Lesch-Nyhans syndrom.

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance mindre enn 30 ml/min), terminal nyresvikt, nyretransplanterte pasienter eller dialysepasienter (se pkt. 4.2).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Preeksisterende kardiovaskulær sykdom

Duzallo er ikke anbefalt hos pasienter med ustabil angina, hjertesvikt i NYHA (New York Heart Association) klasse III eller IV, ukontrollert hypertensjon eller med nylig myokardinfarkt, slag eller dyp venetrombose i løpet av de siste 12 månedene, grunnet utilstrekkelige data med lesinurad. For kardiovaskulære pasienter i stabil tilstand bør nytte/risiko-forholdet vurderes kontinuerlig for hver enkelt pasient med hensyn til fordelene ved å senke uratnivået i forhold til en potensiell økt hjerterisiko (se pkt. 4.8).

Renale hendelser

Behandling med lesinurad 200 mg i kombinasjon med allopurinol var assosiert med økt forekomst av forhøyet kreatinin i serum, noe som er forbundet med økt renal utskillelse av urinsyre. Bivirkninger relatert til nyrefunksjon kan oppstå etter oppstart med Duzallo (se pkt. 4.8).

Nyrefunksjonen skal evalueres før oppstart med Duzallo og skal deretter kontrolleres periodisk (dvs. 4 ganger årlig), basert på kliniske vurderinger slik som nyrefunksjon ved baseline, væsketap, samtidig sykdom eller samtidig bruk av legemidler. Pasienter med serumkreatinin som er mer enn 1,5 ganger høyere enn før behandling bør overvåkes nøye. Duzallo skal seponeres dersom serumkreatinin stiger til mer enn det dobbelte av verdien før behandling eller ved et absolutt serumkreatinin-nivå på mer enn 4,0 mg/dl. Behandlingen bør avbrytes hos pasienter som rapporterer om symptomer som kan indikere akutt urinsyrenefropati, inkludert flanksmerter, kvalme eller oppkast, og serumkreatinin skal måles umiddelbart. Behandling med Duzallo bør ikke gjenopptas dersom det ikke finnes en annen forklaring på det unormale serumnivået av kreatinin.

Effekt av CYP2C9-genotype

Pasienter som er konstatert å være langsomme CYP2C9-omsettere skal behandles med forsiktighet, da den potensielle risikoen for nyrerelaterte bivirkninger som skyldes lesinurad kan være økt (se pkt. 4.8 og 5.2).

Overfølsomhets syndrom, Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN)

Allopurinol overfølsomhetsreaksjoner kan manifestere seg på mange forskjellige måter, inkludert makulopapulært eksanтем, hypersensitivitetssyndrom (også kjent som DRESS) og SJS/TEN. Gjenopptak av behandling må ikke gjennomføres hos pasienter med hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN. Behandling med kortikosteroider kan være effektivt ved hypersensitivitetsreaksjoner i huden.

Duzallo og alle ytterligere doser av allopurinol skal seponeres øyeblikkelig ved første forekomst av allopurinolindusert hudutslett eller andre tegn som kan indikere en allergisk reaksjon, og det skal ytes ytterligere legehjelp i henhold til behov.

Overfølsomhetsreaksjoner overfor allopurinol kan øke hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som får diuretika (spesielt tiazider) og Duzallo samtidig (se pkt. 4.5 og 4.8).

HLA-B*5801-allele

HLA-B*5801-allelet har vist seg å være assosiert med risiko for utvikling av allopurinolrelatert hypersensitivitetssyndrom og SJS/TEN. Frekvensen av HLA-B*5801-allelet varierer mye mellom etniske populasjoner: opptil 20 % i den Han-kinesiske befolkningen, 8–15 % i den thailandske befolkningen, omtrent 12 % i den koreanske befolkning, og 1–2 % hos personer av japansk eller europeisk opprinnelse. Screening for HLA-B*5801 skal vurderes før start av behandling med allopurinol hos undergrupper av pasienter hvor prevalensen av denne typen allele er kjent å være høy. Kronisk nyresykdom kan øke risikoen for disse pasientene ytterligere. Dersom det ikke finnes tilgjengelig HLA-B*5801 genotyping for pasienter med Han-kinesisk, thailandsk eller koreansk opprinnelse, skal fordelene vurderes nøye og evalueres for å oppveie mulig høyere risiko for oppstart med behandling. Bruk av genotyping er ikke blitt fastsatt hos andre pasientpopulasjoner. Dersom pasienten er en kjent bærer av HLA-B*5801, spesielt dem som er av Han-kinesisk, thailandsk eller koreansk opprinnelse, skal behandling med allopurinol ikke påbegynnes med mindre det ikke foreligger andre fornuftige behandlingsalternativer og fordelene er vurdert å oppveie risikoen. Det er nødvendig med ekstra overvåking av tegn på hypersensitivitetssyndrom eller SJS/TEN, og pasienten skal informeres om behovet for å stanse behandlingen øyeblikkelig ved første forekomst av symptomer.

SJS/TEN kan fremdeles forekomme hos pasienter som er negative for HLA-B*5801, uavhengig av etnisk opprinnelse.

Akutt anfall av urinsyregikt

Anfall av urinsyregikt kan oppstå etter oppstart av behandling med Duzallo. Dette skyldes en reduksjon av urinsyrenivået i serum som fører til mobilisering av urat lagret i vev. Profylakse mot urinsyregiktanfall må vurderes (se pkt. 4.2).

Det er ikke nødvendig å seponere Duzallo på grunn av et urinsyregiktanfall. Urinsyregiktanfallet bør håndteres parallelt etter hva som er hensiktsmessig for den enkelte pasient. Kontinuerlig behandling med Duzallo reduserer frekvensen av urinsyregiktanfall.

Utdriving av uratstener

Egnet behandling med allopurinol vil føre til at store uratstener i nyrebekkenet løser seg opp, med en liten mulighet for at stener setter seg fast i ureter.

Stoffskiftesykdommer

Økte TSH-verdier (> 6 mIU/ml) ble observert hos pasienter som fikk langvarig behandling med allopurinol (5,8 %) i en langsiktig, åpen forlengelsesstudie. Forsiktighet bør utvises når allopurinol brukes til pasienter med endring i thyroideafunksjonen.

Klinisk relevante interaksjoner med andre legemidler

CYP3A-substrater

Lesinurad er en svak til moderat CYP3A-induktor (se pkt. 4.5). En effekt på induksjon med lesinurad bør forventes etter 2 til 3 uker med kontinuerlig samtidig administrering med Duzallo. Ytterligere overvåking av lipider og blodtrykk er anbefalt hos pasienter som tar lipidsenkende legemidler som er sensitive CYP3A-substrater (f.eks. lovastatin eller simvastatin) eller antihypertensive legemidler (f.eks. amlodipin, felodipin eller nisoldipin), da effekten av disse kan reduseres (se pkt. 4.5).

Hormonell prevensjon

Hormonell prevensjon, inkludert orale, injiserbare, transdermale og implanterbare former, kan være upålitelige når Duzallo administreres samtidig. Kvinnelige pasienter i fertil alder bør benytte ytterligere prevensjonsmetoder og ikke stole på hormonell prevensjon alene når de bruker Duzallo (se pkt. 4.5 og 4.6).

Laktoseintoleranse

Duzallo inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, lapp-laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ikke anbefalt samtidig bruk med:

Salisylater og ikke-selektive urikosuriske virkestoffer som probenecid

Salisylater i høyere doser enn 325 mg daglig kan redusere den seruminsyre-senkende aktiviteten til lesinurad, og bør ikke administreres samtidig med Duzallo. Det er ingen restriksjoner for salisylater i doser på 325 mg eller mindre per dag (dvs. til kardiovaskulær beskyttelse).

Konsekvent nedsatt seruminsyre ble observert hos pasienter som fikk lav dose acetylsalisylsyre i kombinasjon med allopurinol eller febuxostat i de placebokontrollerte kliniske studiene.

Allopurinols aktive hovedmetabolitt, oksypurinol, utskilles av nyrene på samme måte som urat.

Derfor kan legemidler med kjent ikke-selektiv urikosurisk aktivitet som probenecid og store doser salisylater, øke utskillelsen av oksypurinol. Dette kan redusere den terapeutiske effekten til Duzallo som inneholder virkestoffet allopurinol, men betydningen må vurderes i hvert tilfelle.

Ampicillin/amoksisillin

En økning i frekvensen av hudutslett er rapportert blant pasienter som får ampicillin eller amoksisillin samtidig med allopurinol, sammenlignet med pasienter som ikke får begge legemidlene. Årsaken til den rapporterte assosiasjonen er ikke blitt fastsatt. Hos pasienter som får Duzallo som inneholder virkestoffet allopurinol, anbefales det imidlertid å bruke et alternativ til ampicillin eller amoksisillin der det er tilgjengelig.

Didanosin

Hos friske frivillige og hiv-pasienter som får didanosin, ble verdiene for maksimumskonsentrasjon i plasma av didanosin (C_{max}) og areal under kurven (AUC) tilnærmet fordoblet med samtidig behandling med allopurinol (300 mg daglig) uten at dette påvirket terminal halveringstid. Samtidig administrering av disse 2 virkestoffene anbefales vanligvis ikke. Dersom samtidig bruk er uunngåelig, kan en dosereduksjon av didanosin være nødvendig, og pasienter skal overvåkes nøye.

Epoksidhydrolasehemmere (f.eks. valproinsyre, valpromid)

Hemmere av mikrosomal epoksidhydrolase (mEH) (f.eks. valproinsyre, valpromid) kan interferere med metabolismen av lesinurad. Duzallo bør ikke administreres sammen med hemmere av mEH.

Samtidig bruk som må tas i betraktning:

Diuretika

En økt risiko for hypersensitivitet er rapportert når allopurinol gis med diuretika, spesielt tiazider, særlig ved nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og pkt. 5.1).

Angiotensinkonverterende enzym (ACE) hemmere

Samtidig bruk av allopurinol og ACE-hemmere kan føre til en økt risiko for hypersensitivitet, spesielt dersom det foreligger pre-eksisterende nedsatt nyrefunksjon.

6-merkaptopurin og azatioprin

Serumkonsentrasjoner av 6-merkaptopurin og azatioprin kan nå toksiske nivåer med mindre dosen reduseres. Pasienter som tar Duzallo som inneholder virkestoffet allopurinol og 6-merkaptopurin eller azatioprin må redusere dosen til 25 % av beregnet dose med 6-merkaptopurin eller azatioprin.

Pasienter må overvåkes nøye for terapeutisk respons og tegn til toksisitet.

Cytostatika

Ved administrering av allopurinol og cytostatika (f.eks. syklofosamid, doksorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylende stoffer), inntreffer bloddyskrasi hyppigere enn når disse virkestoffene administreres alene.

Overvåking av blodverdiene skal derfor gjennomføres regelmessig.

Vidarabin (adeninarabinosid)

Bevis tyder på at plasmahalveringstiden til adeninarabinosid øker sammen med allopurinol, og når disse to virkestoffene administreres samtidig er det derfor nødvendig med ekstra overvåking for å gjenkjenne økte toksiske effekter.

CYP3A-substrater

Svak til moderat induksjon av CYP3A med lesinurad kan redusere plasmaeksposeringen for samtidig administrerte legemidler som er sensitive substrater for CYP3A. I interaksjonsstudier med lesinurad og CYP3A-substrater utført med friske individer, reduserte lesinurad plasmakonsentrasjonen av sildenafil og amlodipin. HMG-CoA-reduktasehemmere som er sensitive CYP3A-substrater kan interagere med lesinurad. I de pivotale kliniske studiene var det en høyere andel av pasienter som brukte lipidsenkende eller antihypertensive legemidler som var CYP3A-substrater, som trengte en endring av samtidig administrerte legemidler når de ble behandlet med lesinurad (200 mg i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer, sammenlignet med pasienter behandlet med placebo i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer (henholdsvis 35 % vs. 28 %). Muligheten for redusert effekt av samtidige legemidler som er CYP3A-substrater bør vurderes og effekten (f.eks. blodtrykk og kolesterolnivåer) skal overvåkes (se pkt. 4.4).

Ciklosporin

Allopurinol kan øke plasmakonsentrasjonen av ciklosporin når de administreres samtidig. Muligheten for økt forekomst av ciklosporin spesifikke bivirkninger må vurderes. Svak til moderat induksjon av CYP3A med samtidig administrert lesinurad kan redusere eller eventuelt reversere denne effekten. Det finnes imidlertid ingen tilgjengelige data.

Hos pasienter som har gjennomført transplantasjon, er det nødvendig med hyppige målinger av ciklosporinnivåer, og hvis nødvendig, justering av ciklosporindose, spesielt i løpet av oppstart av eller seponering av Duzallo.

Hormonelt antikonseptjonsmiddel

Lesinurad er en svak til moderat induktor av CYP3A, og kan derfor redusere plasmakonsentrasjonen av enkelte hormonelle antikonseptjonsmidler, og dermed redusere prevensjonseffekten (se pkt. 4.4 og 4.6).

CYP2B6-substrater

Basert på *in vitro*-data kan lesinurad være en svak induktor av CYP2B6, men denne interaksjonen har ikke blitt klinisk studert. Det anbefales derfor at pasienter overvåkes for redusert effekt av CYP2B6-substrater, (f.eks. bupropion, efavirenz) når disse administreres sammen med lesinurad. Basert på interaksjonsstudier hos friske individer eller urinsyregiktpasienter, har lesinurad ingen klinisk signifikante interaksjoner med NSAIDs (naproksen og indometacin) eller kolkisin.

Teofyllin

Hemming av metabolisme av teofyllin av allopurinol er blitt rapportert. Interaksjonsmekanismen kan forklares ved at xantinoksidase blir involvert i biotransformasjonen til teofyllin hos mennesker.

Teofyllinnivåer skal overvåkes hos pasienter som får behandling med Duzallo.

Klorpropamid

Dersom Duzallo, som inneholder virkestoffet allopurinol, gis samtidig med klorpropamid ved nedsatt nyrefunksjon, kan de være en økt risiko for forlenget hypoglykemisk aktivitet.

CYP2C9-hemmere og -induktorer

Lesinurad-eksponeringen øker ved samtidig administrering med CYP2C9-hemmere. Flukonazol, en moderat CYP2C9-hemmer, økte lesinurad AUC (56 %) og C_{max} (38 %) samt mengden uendret lesinurad som ble utskilt i urinen. Andre moderate CYP2C9-hemmere, som amiodaron, forventes også å påvirke lesinurads farmakokinetikk i en tilsvarende grad. Det er derfor anbefalt at Duzallo skal brukes med forsiktighet hos pasienter som bruker moderate CYP2C9-hemmere. Det er forventet at eksponeringen for lesinurad reduseres når det administreres samtidig med induktorer av CYP2C9 (f.eks. karbamazepin, en moderat CYP2C9-induktor). Overvåk for redusert effekt når Duzallo administreres samtidig med en CYP2C9-induktor.

Kumarin-antikoagulanter

En interaksjon mellom allopurinol og kumariner er blitt observert under eksperimentelle forhold. Den kliniske relevansen er ikke kjent. Det skal vurderes en mulig interaksjon når en pasient som står på orale antikoagulanter får Duzallo. Alle pasienter som mottar kumarin antikoagulanter må overvåkes nøye.

Aluminiumhydroksid

Dersom aluminiumhydroksid tas samtidig, kan effekten av legemidler som inneholder allopurinol svekkes. Det bør gå minst 3 timer mellom samtidig bruk av disse legemidlene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen tilgjengelige data om bruk av lesinurad og begrenset mengde data om bruk av allopurinol hos gravide kvinner.

Dyrestudier med lesinurad indikere ingen direkte eller indirekte skadelige effekter.

Studier med allopurinol er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Duzallo under graviditet. Kvinnelige pasienter som er fertile, bør ikke stole på hormonelle prevensjonsmidler alene mens de tar Duzallo (inkludert orale, injiserbare, transdermale, og implanterbare former se pkt. 4.4 og 4.5).

Amming

Allopurinol og dens metabolitt oksipurinol utskilles i morsmelk hos mennesker. Duzallo anbefales ikke under amming.

Fertilitet

Effekten av lesinurad og allopurinol på fertilitet hos mennesker er ikke undersøkt.

Hos hann- og hunndyr hadde lesinurad ingen effekt på paring eller fertilitet.

Reproduksjonsstudier med allopurinol er blitt utført hos rotter og kaniner med doser opptil tyve ganger den vanlige humane dosen, og det ble konkludert med at det ikke forelå nedsatt fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lesinurad har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Fordi det er rapportert om bivirkninger som somnolens, svimmelhet og ataksi hos pasienter som får allopurinol (se pkt. 4.8), bør pasienter utvise forsiktighet før de kjører bil, bruker maskiner eller deltar i farlige aktiviteter til de er rimelig sikre på at Duzallo ikke har noen negativ virkning på deres evne til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til lesinurad 200 mg er evaluert i kliniske fase 3-studier med kombinasjonsbehandling (inkludert forlengelsesstudier). De vanligst rapporterte bivirkningene under behandling med lesinurad 200 mg var influensa, gastroøsofageal refluksykdom, hodepine og forhøyet kreatinin i blodet. Alvorlige bivirkninger som nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon og nefrolitiasis forekom mindre vanlig (mindre enn ett tilfelle per 100 pasienter) (se tabell 1). I kliniske studier var de fleste bivirkningene milde til moderate i intensitet og opphørte ved fortsatt behandling med lesinurad. Den vanligste bivirkningen som førte til seponering av lesinurad var forhøyet kreatinin i blodet (frekvens 0,8 %). For allopurinol kan uønskede virkninger variere i insidens, avhengig av inntatt dose og også når det blir gitt i kombinasjon med andre legemidler.

Bivirkningstabell

Bivirkningene er klassifisert i henhold til frekvens og organklassesystem. Frekvenskategorier er definert i henhold til følgende konvensjoner: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Tabell 1 lister opp bivirkninger identifisert i kliniske studier hos pasienter som fikk lesinurad 200 mg én gang daglig i kombinasjon med allopurinol og de bivirkningene som er fastsatt for allopurinol alene.

Utgått markedsføringstillatelse

Tabell 1 Bivirkninger etter organklassesystem og frekvens

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
<i>Infeksiøse og parasittære sykdommer</i>	Influenza			Furunkel
<i>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</i>				Angioimmunoblastisk T-cellelymfom
<i>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</i>				Agranulocytose*, aplastisk anemi*, trombocytopeni*
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>		Hypersensitivitet**		
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>		Dehydrering		Diabetes mellitus, hyperlipidemi
<i>Psykiatriske lidelser</i>				Depresjon
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	Hodepine			Koma, paralyse, ataksi, nevropati, parestesi, søvninghet/somnolens, dysgeusi
<i>Øyesykdommer</i>				Katarakt, synsforstyrrelser (nedsatt syn og tåkesyn), makulopati
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>				Svimmelhet
<i>Hjertesykdommer</i>				Angina pectoris, bradykardi
<i>Karsykdommer</i>				Hypertensjon
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Gastroøsofagal reflukssykdom	Kvalme, oppkast og diaré		Tilbakevendende hematemese, steatoré, stomatitt, endret frekvens i avføringshyppighet
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>		Forverrede resultater på leverfunksjonstester	Hepatitt	

Organklassesy stem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Hud- og underhudssykdommer	Utslett			Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, angioødem, legemiddelutslett, alopeci, misfarging av hår
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Nyresvikt***, nedsatt nyrefunksjon, nefrolitiasis	Urolithiasis	Hematuri, azotemi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer				Mannlig infertilitet, erektil dysfunksjon, gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				Ødem, generell uvelhet, asteni
Undersøkelser	Økt tyroideastimulerende hormon****, forhøyet kreatinin i blod			

* Det er mottatt svært sjeldne rapporter om trombocytopeni, agranulocytose og aplastisk anemi, særlig hos personer med nedsatt nyre- og/eller leverfunksjon

** Fotodermatose, fotensitivitetsreaksjon, allergisk dermatitt, kløe og urtikaria.

** Omfatter termene nyresvikt, kronisk nyresvikt og akutt nyresvikt.

**** Forekomsten av økt nivå av tyroideastimulerende hormon (TSH) i de relevante studiene rapporterte ikke noen innvikling på fritt T4-nivå og heller ikke noe TSH-nivå som tydet på subklinisk hypotyreoidisme.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Renale hendelser

Duzallo, som inneholder lesinurad som virkestoff, forårsaker en økning i utskillelse av urinsyre, noe som kan føre til forbigående økning i serumkreatinin, nyrerelaterte bivirkninger og nyrestein (se pkt. 5.1).

Kardiovaskulær sikkerhet

I de kliniske randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studiene med kombinasjonsbehandling (CLEAR1 og CLEAR2), var det ingen økning i forekomsten av bekreftet MACE (kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardialt infarkt eller ikke-fatalt slag) (se pkt. 5.1).

Hypersensitivitet

Sjeldne tilfeller av hypersensitivitet (fotodermatose, fotosensitivitetsreaksjon, allergisk dermatitt, kløe og urtikaria) er rapportert med lesinurad i løpet av det kliniske studieprogrammet. Ingen av disse hendelsene var alvorlige eller krevde sykehusinnleggelse.

Forstyrrelser i immunsystemet

Overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme som feber, hudreaksjon, frysninger og artralgi. En forsinket multiorgan hypersensitivitetslidelse (kjent som hypersensitivitetssyndrom eller DRESS) med feber, utslett, vaskulitt, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, unormale leverfunksjonstester og forsvinnende gallegangssyndrom (VBDS) (ødeleggelse og forsvinning av de intrahepatiske gallegangene) forekommer i forskjellige kombinasjoner. Andre organer kan også rammes (f.eks. lever, lunger, nyrer, pankreas, myokard og kolon). Dersom slike reaksjoner oppstår, når som helst i løpet av behandlingen, skal behandling med Duzallo avsluttes øyeblikkelig og permanent.

Ny administrering skal ikke foretas hos pasienter med hypersensitivitetssyndrom.

Når generaliserte hypersensitivitetsreaksjoner har forekommet, har nyre- og/eller leverforstyrrelser vanligvis forekommet, spesielt når utfallet har vært fatalt.

Hudreaksjoner

Hudreaksjoner er de vanligste reaksjonene og kan inntreffe når som helst i løpet av behandlingen. Det kan være kløe, makulopapulært utslett, noen ganger flasket, andre ganger purpurfarget og sjeldne ganger eksfoliativt som f.eks. SJS/TEN. Den høyeste risikoen for SJS og TEN eller andre alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner er i løpet av de første ukene med behandling. Ny administrering skal ikke forekomme hos pasienter med SJS/TEN.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Lesinurad

Det finnes ingen spesifikk behandling ved overdosering, og symptomer på overdosering er ikke fastslått.

Allopurinol

Basert på litteratur og etter inntak av én enkeltdose med 20 g allopurinol, forekom symptomer som kvalme, oppkast, diaré og svimmelhet hos én pasient. En annen pasient opplevde ingen bivirkninger etter inntak av 22,5 g allopurinol. En spesifikk antidot er ukjent.

Ved mistanke om overdosering bør pasienten behandles symptomatisk og gis støttebehandling, inkludert tilstrekkelig hydrering. Spesielt i tilfelle av samtidig administrering av azatioprin eller 6-merkaptopurin, er tiltak for reduksjon av absorpsjon eller økning i eliminasjon som hemodialyse indisert (hemodialyse kan vurderes hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller leverfunksjon).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Giktmidler, preparater som hemmer urinsyreproduksjonen.
ATC-kode: M04AA51

Virkningsmekanisme

Duzallo inneholder lesinurad og allopurinol, to anti-hyperurikemiske virkestoffer med komplementære virkningsmekanismer.

Lesinurad er en selektiv urinsyreabsorpsjonshemmer som hemmer urinsyretransportøren URAT1. URAT1 er ansvarlig for det meste av reabsorpsjonen av filtrert urinsyre fra det renale tubulære lumen. Ved å hemme URAT1 øker lesinurad urinsyresekresjonen og reduserer dermed urinsyre i serum (sUA). Lesinurad hemmer også OAT4, en urinsyretransportør involvert i diuretika-indusert hyperurikemi.

Lesinurad, i kombinasjon med en xantinoksidasehemmer, øker urinsyresekresjonen og reduserer urinsyreproduksjonen, noe som resulterer i en større reduksjon av serumurinsyre.

Allopurinol er en xantinoksidasehemmer. Allopurinol og dets hovedmetabolitt oksypurinol reduserer nivået av urinsyre i plasma og urin ved hemming av xantinoksidase-enzymet som katalyserer oksidasjon av hypoxantin til xantin og xantin til urinsyre. I tillegg til hemming av purinkatabolisme hos enkelte, men ikke alle hyperurikemiske pasienter, undertrykker de novo biosyntese av puriner via feedbackhemming av hypoxantin-guanin fosforibosyltransferase. Andre metabolitter av allopurinol inkluderer allopurinol-ribosid og oksypurinol-7-ribosid.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av lesinurad 200 mg én gang daglig i kombinasjon med allopurinol ble undersøkt i to randomiserte, dobbeltblinde placebokontrollerte kliniske multisenterstudier hos 812 voksne pasienter (11 % av disse pasientene var eldre (≥ 65 år)) med hyperurikemi og urinsyregikt (CLEAR1 og CLEAR2). Alle studiene hadde en varighet på 12 måneder, og pasientene fikk profylakse mot urinsyregiktanfall med kolkisin eller NSAIDs i løpet av de 5 første månedene med lesinuradbehandling.

Duzallo hos dårlige respondere

CLEAR1 og CLEAR2 inkluderte pasienter med urinsyregikt som sto på en stabil dose allopurinol på minst 300 mg (eller 200 mg ved moderat nedsatt nyrefunksjon), som hadde et urinsyrenivå i serum på mer enn 6,5 mg/dl og som rapporterte om minst 2 urinsyregiktanfall de siste 12 månedene. Ved baseline hadde 6 % av pasientene lett til moderat nedsatt nyrefunksjon og 19 % toft på tvers av begge studiene. Pasientene fortsatte med allopurinoldosen og ble randomisert 1:1:1 til å få lesinurad 200 mg, lesinurad 400 mg, eller placebo én gang daglig.

Det primære effektendepunkt i både CLEAR1 og CLEAR2 var andelen av pasienter som oppnådde et urinsyrenivå i serum på mindre enn 6 mg/dl ved måned 6. I begge studiene oppnådde signifikant flere pasienter med lesinurad 200 mg i kombinasjon med allopurinol ≥ 300 mg/dag (≥ 200 mg/dag hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon) et serumurinsyrenivå på under 6 mg/dl ved måned 6 og måned 12, sammenlignet med pasienter som fikk placebo i kombinasjon med allopurinol (se tabell 3).

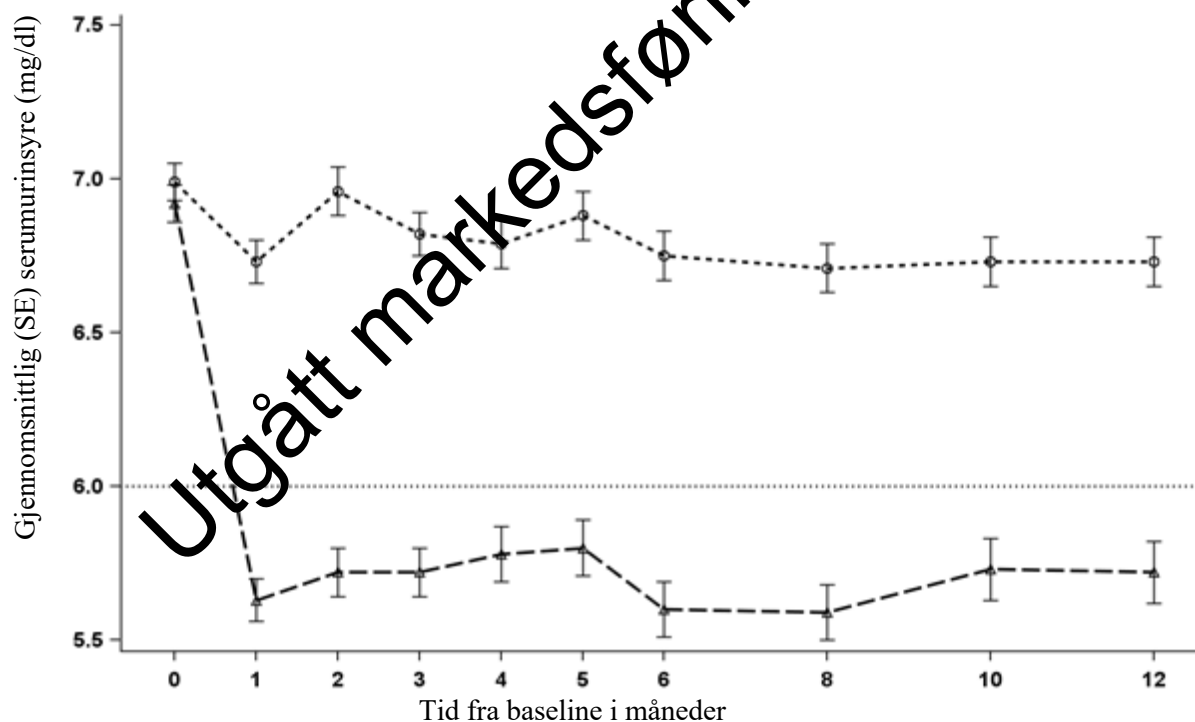
Stabiliteten av den vedvarende responsen ble vist ved at en høyere andel av pasientene som ble behandlet med lesinurad 200 mg i kombinasjon med allopurinol var på målnivået for serumurinsyre ved hvert besøk i 3 påfølgende måneder (måned 4, 5 og 6), sammenlignet med pasienter som ble behandlet med placebo i kombinasjon med allopurinol (se tabell 3).

Tabell 3 Andel av pasienter som oppnådde tilstrebet serumurinsyrenivå (< 6 mg/dl) med lesinurad i kombinasjon med allopurinol – Sammenslåtte data fra CLEAR1- og CLEAR2-studiene

	Andel av pasienter som oppnådde tilstrebet serumurinsyrenivå (< 6,0 mg/dl) N (%)		Forskjell i andel (95 % KI)
Tidspunkt	Placebo + allopurinol N= 407	Lesinurad 200 mg + allopurinol N= 405	Lesinurad 200 mg vs. placebo
Måned 4, 5, 6	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21, 0,32)
Måned 6	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23, 0,36)
Måned 12	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18, 0,31)

Når lesinurad ble gitt i tillegg til allopurinol, ga det en reduksjon i gjennomsnittlig urinsyrenivåer i serum, sammenlignet med placebo, og det ble opprettholdt på lang sikt hos pasientene som fortsatte behandling (se figur 1).

Figur 1 Gjennomsnittlig serumurinsyrenivå i de sammenslåtte kliniske studiene med lesinurad i kombinasjon med allopurinol hos pasienter med utilstrekkelig respons (serumurinsyre ≥ 6 mg/dl) på allopurinol alene



Behandlingsgruppe: --o-- Placebo + Allopurinol, --Δ-- Lesinurad 200 mg + Allopurinol

I hver av studiene oppnådde en større andel av pasientene som ble behandlet med lesinurad 200 mg i kombinasjon med allopurinol et urinsyrenivå i serum på under 5 mg/dl ved måned 6, sammenlignet med placebo i kombinasjon med allopurinol, (CLEAR1: 29 % versus 10 %; CLEAR2: 35 % versus 5 %).

Primært endepunkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Som for den generelle populasjonen, var andelen av pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (eCrCL 30–89 ml/min) som oppnådde tilstrebet serumurinsyrenivå ved måned 6 på 56 % for lesinurad 200 mg versus 29 % for placebo når det ble gitt sammen med allopurinol ved doser fra 200 mg til 900 mg.

Kliniske utfall – behandlingkrevende anfall av gikt

Frekvensen av giktanfall som krevde behandling var lav og sammenlignbar med placebo i de 6 siste månedene av de randomiserte studiene (etter at profylakse mot giktanfall var avsluttet) med en medianscore på null. I de langsiktige, ikke-kontrollerte forlengelsesstudiene avtok frekvensen av behandlingkrevende giktanfall ytterligere hos 60 % av pasientene som ble inkludert i forlengelsesstudiene og som fortsatte behandling med lesinurad 200 mg i kombinasjon med allopurinol eller febuxostat i opptil et ekstra år.

Kliniske utfall - samtidig bruk av tiazider

Konsekvent nedsatt serumurinsyre ble observert hos pasienter som fikk tiaziddiuretika i kombinasjon med allopurinol i de placebokontrollerte kliniske studiene.

Kliniske utfall - renale hendelser

I to 12-måneders placebokontrollerte studier av lesinurad i kombinasjon med allopurinol versus allopurinol alene (placebo), forekom økninger i serumkreatinin mellom 1,5 ganger og 2 ganger over baseline hos 4,4 % av pasientene på lesinurad 200 mg og 2,2 % på placebo; økning i serumkreatinin 2 ganger eller mer over baseline forekom hos 1,5 % av pasientene på lesinurad 200 mg og 0 % på placebo. Dette gikk stort sett tilbake, og som oftest uten behandlingsbrudd. Nyrerelaterte bivirkninger ble rapportert hos pasienter behandlet med lesinurad 200 mg (4,9 %), sammenlignet med placebo (4,2 %), noe som resulterte i at behandlingen ble avsluttet hos 1,0 % for begge behandlingsarmene (se pkt. 4.4).

Den hyppigste nyrerelaterte bivirkningen var forhøyet kreatinin i blod (3,7 % med lesinurad 200 mg, sammenlignet med 2,2 % med placebo). Hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon var forekomsten av nyrerelaterte bivirkninger tilsvarende på tvers av alle behandlingsgruppene: Lesinurad 200 mg (13,4 %) og placebo (12,5 %). Alvorlige nyrerelaterte bivirkninger, f.eks. akutt nyresvikt eller nedsatt nyrefunksjon, ble rapportert hos pasienter behandlet med placebo (0,2 %) og hos ingen pasienter behandlet med lesinurad 200 mg.

Data fra den langsiktige forlengelsesstudien ved 52 måneder avdekket en renal sikkerhetsprofil i samsvar med den som ble observert i de placebokontrollerte studiene.

Pasienter med tidligere nyrestein ble inkludert i 12-månedersstudiene med lesinurad i kombinasjon med allopurinol. I disse studiene ble nyresteinsbivirkninger (nefrolitiasis som den hyppigste) rapportert hos pasienter behandlet med lesinurad 200 mg (0,5 %) og placebo (1,2 %).

Kliniske utfall - kardiovaskulær sikkerhet

I den kliniske randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studien med kombinasjonsbehandling, var forekomsten av pasienter med bekreftet MACE (kardiovaskulær død, ikke-fatalt myokardinfarkt eller ikke-fatalt slag) per 100 pasientår av eksponering 0,60 (95 % konfidensintervall (KI) 0,15, 2,41) for placebo og 0,61 (95 % KI 0,15, 2,43) for lesinurad 200 mg, når det ble brukt i kombinasjon med allopurinol (CLEAR1 og CLEAR2). En årsakssammenheng med lesinurad er ikke blitt fastslått.

I de samme studiene hadde alle pasientene med en MACE behandlet med lesinurad 200 mg hatt tidligere hjertesvikt, slag eller myokardinfarkt. Post-hoc-analyser i en undergruppe av pasienter med høy kardiovaskulær risiko ved baseline (som definert ved transient iskemisk anfall, angina pectoris, hjertesvikt, myokardinfarkt, perifer vaskulær sykdom og/eller slag), viste at forekomsten av MACE var 0/39 for placebo og 2/43 for lesinurad 200 mg.

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Duzallo i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen for behandling og forebygging av hyperurikemi (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatriisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Lesinurad

Den absolutte biotilgjengeligheten av lesinurad er ca. 100 %. Lesinurad absorberes hurtig etter oral administrering. Administrering av Duzallo med et måltid med høyt fettinnhold/høyt kaloriinnhold påvirket ikke lesinurad AUC mens C_{max} ble redusert med 46 % og T_{MAX} økte fra 2 til 4,5 timer sammenlignet med administrering under fastende forhold.

I kliniske studier ble lesinurad administrert med mat fordi den urinsyresenkende effekten ble forbedret etter inntak av mat (se pkt. 4.2).

Lesinurad administreres som en blanding med forhold 50:50 av lesinurad atropisomer. Forholdet mellom AUC (0-24) for atropisomer 1 og atropisomer 2 var 44:56 fordi atropisomer 1 gjennomgår mer omfattende metabolisering enn atropisomer 2. Dette fører til at atropisomer 1 har en lavere plasmaeksposering enn atropisomer 2.

Allopurinol

Allopurinol absorberes raskt fra gastrointestinalkanalen og er rapportert å ha en plasmahalveringstid på omtrent en time.

Administrering av Duzallo med et måltid med høyt fettinnhold/høyt kaloriinnhold påvirket ikke allopurinol AUC mens C_{max} ble redusert med 18 % og T_{max} økte fra 1,25 til 3 timer sammenlignet med administrering under fastende forhold. AUC og C_{max} for oksypurinol ble ikke påvirket av mat.

Distribusjon

Lesinurad

Lesinurad er i stor grad bundet til proteiner i plasma (høyere enn 98 %), hovedsakelig til albumin. Plasmaproteinbindingen er ikke betydelig endret hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon. Lesinurads gjennomsnittlige distribusjonsvolum ved steady state var ca. 20 l etter intravenøs dosering. Gjennomsnittlig plasma:blodratio for lesinurad AUC og C_{max} var ca. 1,8, noe som indikerer at den ikke i utstrakt grad penetrerte eller fordelte seg til røde blodlegemer.

Allopurinol

Allopurinol er i betydelig grad bundet til plasmaproteiner og endringer i proteinbinding antas derfor ikke å endre clearance signifikant. Det tilsynelatende distribusjonsvolumet av allopurinol er omtrent 1,6 liter/kg, som antyder relativt omfattende opptak i vev. Vevskonsentrasjoner av allopurinol er ikke rapportert hos mennesker, men det er sannsynlig at de høyeste konsentrasjoner av allopurinol og oksypurinol vil være i leveren og tarmslimhinnen hvor xantinoksidaseaktiviteten er høy.

Biotransformasjon

Lesinurad

Lesinurad gjennomgår oksidativ metabolisering hovedsakelig via cytokrom P450 (CYP) 2C9 til en intermediær metabolitt M3c (ikke påvist *in vivo*) og blir videre metabolisert ved mEH til metabolitt M4. Det er minimalt bidrag fra CYP1A1, CYP2C19 og CYP3A på metaboliseringen av lesinurad. Atropisomer 1 metaboliseres i stor grad av CYP2C9, mens atropisomer 2 metaboliseres minimalt av både CYP2C9 og CYP3A4. Metabolitter er ikke kjent for å bidra til den urinsyresenkende effekten av lesinurad.

Allopurinol

Hovedmetabolitten til allopurinol er oksypurinol. Andre metabolitter av allopurinol inkluderer allopurinol-ribosid og oksypurinol-7-ribosid.

Eliminasjon

Lesinurad

Renal clearance er 25,6 ml/min (variasjonskoeffisient (CV) = 56 %). Lesinurad er i stor grad proteinbundet og renal clearance er høy (sammenlignet med en typisk human glomerulær filtrasjonsrate), noe som indikerer at aktiv sekresjon spiller en viktig rolle ved renal utskillelse av lesinurad. I løpet av 7 dager etter en enkeltdose med radioaktivt merket lesinurad ble 63 % av den administrerte radioaktive dosen gjenfunnet i urin og 32 % av den administrerte radioaktive dosen ble gjenfunnet i feces. Det meste av radioaktiviteten i urin (> 60 % av dosen) ble gjenfunnet i løpet av de første 24 timene. Uendret lesinurad i urinen utgjorde omtrent 30 % av dosen.

Eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$) for lesinurad var omtrent 5 timer etter en enkeltdose. Lesinurad akkumuleres ikke etter gjentatt dosering.

Allopurinol

Omtrent 20 % av inntatt allopurinol skilles ut i feces. Eliminering av allopurinol skjer hovedsakelig ved metabolsk omdannelse til oksypurinol av xantinoksidase og aldehydoksidase, og mindre enn 10 % av det uendrede virkestoffet utskilles i urinen. Allopurinol har en plasmahalveringstid på omtrent 0,5–1,5 timer.

Oksypurinol er en mindre potent hemmer av xantinoksidase enn allopurinol, men halveringstiden i plasma er betydelig mye lengre. Estimerer varierer fra 13 til 30 timer hos mennesker. Derfor opprettholdes effektiv hemming av xantinoksidase i en 24-timers periode med én enkelt daglig dose med allopurinol. Pasienter med normal nyrefunksjon vil gradvis akkumulere oksypurinol inntil en steady-state plasmakonsentrasjon av oksypurinol er oppnådd. Pasientene som tar 300 mg allopurinol daglig, vil generelt ha plasmakonsentrasjoner av oksypurinol på 5 til 10 mg/liter.

Oksypurinol elimineres uendret i urinen, men har en lang elimineringshalveringstid på grunn av tubulær reabsorpsjon. Rapporterte verdier for elimineringshalveringstid er fra 13,6 til 29 timer. De store uregelmessighetene i disse verdiene kan skyldes variasjoner i studiedesign og/eller kreatininclearance hos pasientene.

Linearitet/ikke-linearitet

Etter gjentatt dosering én gang daglig med lesinurad var det ingen evidens for tidsavhengige endringer i farmakokinetiske egenskaper, og doseproporsjonaliteten var bevart.

In vitro-undersøkelser og interaksjoner

Lesinurad metabolismes i hovedsak av CYP2C9 og mEH og i mindre grad av CYP1A1, CYP2C19 og CYP3A. *In vitro* er lesinurad en hemmer av CYP2C8, men ikke av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 og mEH. Lesinurad er i tillegg en CYP2B6- og CYP3A-induktor via konstitutiv androstanreseptor (CAR)/pregnan X-reseptor (PXR) *in vitro*. *In vivo* er lesinurad hverken en hemmer eller induktor av CYP2C9 og 2C8, men en svak til moderat CYP3A-induktor. CYP2B6 er ikke undersøkt *in vivo*.

Lesinurad er et substrat til OATP1B1, OAT1, OAT3 og OCT1. *In vitro* er lesinurad en hemmer av OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 og OCT1 ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. *In vivo*-aktiviteten til OATP1B1, OAT1, OAT3 og OCT1 var derimot ikke påvirket av lesinurad. Lesinurad er ikke en *in vitro*-hemmer av P-glykoprotein, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K og BSEP.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Lesinurad

Farmakokinetiske populasjonsanalyser av kliniske data fra pasienter med urinsyregikt som ble behandlet i opptil 12 måneder estimerte økninger i lesinuradeksponering på omtrent 12 %, 31 % og 65 % for pasienter med henholdsvis lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon.

Etter administrering av en enkeltdose med lesinurad til personer med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon var C_{max} og AUC for lesinurad henholdsvis 36 % og 30 % høyere (200 mg) hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (eCrCl 60 til 89 ml/min), 20 % og 73 % høyere (200 mg) og 3 % og 50 % høyere (400 mg) hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (eCrCl 30 til 59 ml/min), og 13 % høyere og 113 % høyere (400 mg) hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eCrCl < 30 ml/min).

Allopurinol

Utskillelse av allopurinol og oksypurinol reduseres betydelig ved nedsatt nyrefunksjon, og dette fører til høyere plasmanivåer ved kronisk behandling. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon, der verdiene for kreatininclearance var mellom 10 og 20 ml/min, viste at plasmakonsentrasjonen av oksypurinol var ca 30 mg/liter etter langvarig behandling med 300 mg allopurinol daglig. Dette er omtrent den konsentrasjonen som ville blitt oppnådd med doser på 600 mg daglig ved normal nyrefunksjon. Det er derfor nødvendig med en dosereduksjon av allopurinol hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Etter administrering av en enkelt dose lesinurad 400 mg hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) eller moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B), var lesinurad C_{max} sammenlignbar og AUC for lesinurad var henholdsvis 7 % og 33 % høyere, sammenlignet med personer med normal leverfunksjon. Det finnes ingen klinisk erfaring med pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon ("Child-Pugh" klasse C).

Pasienter som er langsomme CYP2C9-omsettere

Omtrent halvparten av en oral dose lesinurad elimineres via CYP2C9-metabolisering. Effekten av CYP2C9-genotype på farmakokinetikken til lesinurad ble undersøkt hos 8 friske individer og 59 pasienter med urinsyregikt. Dette ble gjort etter daglig dosering med lesinurad i doser på 200 mg til 600 mg, med eller uten en xantinoksidasehemmer. Ved en dose på 400 mg og ved sammenligning med raske CYP2C9-omsettere (CYP2C9 *1/*1 [N= 41]) ble det observert økt lesinuradeksponering hos middels CYP2C9-omsettere (CYP2C9 *1/*3 [N= 4], omtrent 22 % økning i AUC) og hos langsomme CYP2C9-omsettere (CYP2C9 *3/*3 [N= 1], omtrent 111 % økning i AUC), etterfulgt av høyere renal utskillelse av lesinurad. Individuelle verdier var imidlertid godt innenfor området som ble sett hos individer som var raske omsettere.

Pasienter som man vet eller antar er langsomme CYP2C9-omsettere, basert på tidligere historie eller erfaring med andre CYP2C9-substrater, skal bruke Duzallo med forsiktighet (se pkt. 4.4).

Andre spesielle populasjoner

Basert på farmakokinetiske populasjonsanalyser har alder, kjønn rase og etnisitet ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken til lesinurad. Basert på farmakokinetiske modellsimuleringer, antas det at pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon og redusert CYP2C9-aktivitet (samtidig administrering av en CYP2C9-hemmer eller en langsom CYP2C9-omsetter) har en økning i AUC på ca. 200 % sammenlignet med normal nyrefunksjon og upåvirket CYP2C9-aktivitet.

Farmakokinetiske egenskaper hos eldre pasienter

Kinetikken til allopurinol endres sannsynligvis ikke, annet enn på grunn av forverring av nyrefunksjonen (se pkt. 5.2 nedsatt nyrefunksjon).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Lesinurad

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Allopurinol

I dyrestudier førte langvarig bruk av høye doser allopurinol til dannelse av xantinutfellinger som førte til endringer i urinveiene.

In vitro- og *in vivo*-studier som er gjennomført hittil viste ingen bevis på mutagent eller karsinogen potensial.

I en studie av mus som fikk intraperitoneale doser på 50 eller 100 mg/kg ved 10. eller 15. dag av drektighetsperioden, ble det observert føtale unormaliteter, men i en lignende studie med rotter på 120 mg/kg på 12. dag av drektighetsperioden, ble det ikke observert noen unormaliteter. Omfattende studier av høye orale doser av allopurinol på opptil 100 mg/kg/dag til mus, opptil 200 mg/kg/dag til rotter og opptil 150 mg/kg/dag til kaniner ved 8. til 16. dag av drektighetsperioden ga ingen teratogene effekter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Hydroksypropylcellulose
Mikrokrystallinsk cellulose
Laktosemonohydrat
Krysspovidon
Magnesiumstearat

Tablettdrasjering

Hypromellose
Titandioksid (E171)
Triacetin
Jernoksid gul (E172)
Jernoksid rød (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ugjennomsiktig (PVC/PVdC/aluminium) blister.
Pakningsstørrelser på 10, 30 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMBER)

EU/1/18/1300/001
EU/1/18/1300/002
EU/1/18/1300/003
EU/1/18/1300/004
EU/1/18/1300/005
EU/1/18/1300/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

Utgått markedsføringstillatelse

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepæl (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE med 10, 30 og 100 filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duzallo 200 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter
allopurinol/lesinurad

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg allopurinol og 200 mg lesinurad

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 tabletter, filmdrasjerte
30 tabletter, filmdrasjerte
100 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1300/001 30 filmdrasjerte tablett
EU/1/18/1300/002 100 filmdrasjerte tablett
EU/1/18/1300/005 10 filmdrasjerte tablett

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FORUTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ PAKKINDESKRIFT

duzallo 200 mg/200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duzallo 200 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter
allopurinol/lesinurad

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE EMBALLASJE med 10, 30 og 100 filmdrasjerte tabletter

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duzallo 300 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter
allopurinol/lesinurad

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg allopurinol og 200 mg lesinurad

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRNELSE)

10 tabletter, filmdrasjerte
30 tabletter, filmdrasjerte
100 tabletter, filmdrasjerte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ PÅKLEBTE INDESKRIFT

duzallo 300 mg/200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC:
SN:
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Duzallo 300 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter
allopurinol/lesinurad

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Utgått markedsføringstillatelse

Utgått markedsføringstillatelse

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Duzallo 200 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter allopurinol/lesinurad

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Duzallo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Duzallo
3. Hvordan du bruker Duzallo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Duzallo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Duzallo er og hva det brukes mot

Duzallo inneholder virkestoffene allopurinol og lesinurad. Det brukes til å behandle urinsyregikt hos voksne pasienter i tilfeller der allopurinol alene ikke kontrollerer urinsyregikten din. Urinsyregikt er en type leddbetennelse som er forårsaket av ansamling av urinsyrekrystaller rundt leddene. Ved å senke mengden urinsyre i blodet, stopper Duzallo denne ansamlingen og kan forhindre videre leddskade.

2. Hva du må vite før du bruker Duzallo

Bruk ikke Duzallo:

- dersom du er allergisk overfor allopurinol, lesinurad eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har tumorlysesyndrom – en hurtig nedbryting av kreftceller som kan forårsake høyt urinsyrenivå.
- dersom du har Lesch-Nyhans syndrom – en sjelden arvelig sykdom med for mye urinsyre i blodet og som bryter ut i barndommen.
- dersom nyrene dine fungerer svært dårlig eller du har terminal nyresykdom (hvor nyrene ikke lenger arbeider godt nok til å møte kroppens behov).
- dersom du har gjennomgått nyretransplantasjon
- dersom du får dialyse.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Duzallo dersom:

- du har eller har hatt hjertesvikt eller andre hjerteproblemer,
- gikten din forverres.
Noen personer kan få flere giktanfall (plutselig og alvorlig smerte og opphovning av ledd, også kalt urinsyregiktanfall) når de begynner å bruke Duzallo og i løpet av de første ukene eller

månedene av behandlingen. Dersom dette skjer, fortsett å ta Duzallo og snakk med lege eller apotek. Legemidlet arbeider fortsatt med å redusere urinsyrenivået. Over tid vil urinsyregiktanfallene oppstå sjeldnere dersom du fortsetter å ta Duzallo som anbefalt av legen. Legen din vil gi deg andre legemidler for å forebygge eller behandle symptomer på giktanfall, og vil fortelle deg hvor lenge du skal ta disse andre legemidlene.

- du har stoffskiftesykdommer

Utslett og hudsymptomer

Alvorlige hudutslett, (hypersensitivitetssyndrom, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) har forekommet hos pasienter som tar allopurinol. Utslett kan omfatte sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer, og konjunktivitt (røde og hovne øyne). Disse alvorlige hudutslettene kommer ofte etter influensalignende symptomer som feber, hodepine, kroppssmerter. Utslettet kan dekke store deler av kroppen med blemmedannelse og avskalling av huden. Disse alvorlige hudreaksjonene kan være mer vanlige hos:

- personer med han-kinesisk, thailandsk eller koreansk opprinnelse
- personer med nyreproblemer som tar dette legemidlet og et vandrivende middel (et legemiddel som øker urinmengden) samtidig

Dersom du utvikler utslett eller noen av disse hudsymptomene, **må du slutte å ta dette legemidlet og kontakte legen din umiddelbart.**

Nyreproblemer

Duzallo kan forårsake alvorlige nyreproblemer (se avsnitt 4). Legen din vil undersøke hvor godt nyrene dine fungerer før du starter behandlingen med Duzallo og under behandlingen med Duzallo. Legen din kan avbryte behandlingen med Duzallo dersom blodprøvene dine viser at du har symptomer på nyreproblemer. Det kan hende legen din ber deg om å gjenoppta behandlingen med Duzallo når nyrefunksjonen er forbedret.

Barn og ungdom

Duzallo anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Duzallo

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette skyldes at Duzallo kan påvirke måten andre legemidler virker på. Noen legemidler kan også påvirke måten Duzallo virker på.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker noen av de følgende legemidlene:

- acetylsalisylsyre – for å lindre feber og smerter med doser over 325 mg daglig
- legemidler til behandling av høyt blodtrykk, f.eks. ACE-hemmere, vandrivende tabletter (diuretika) legemidler som øker produksjonen av urin), og kalsiumkanalblokkere f.eks. amlodipin
- legemidler for å behandle høyt kolesterol, f.eks. simvastatin
- flukonazol – for å behandle soppinfeksjoner
- amiodaron – for å behandle hjerterytmeproblemer
- valproinsyre, valpromid, fenytoin eller karbamazepin – for å forebygge kramper (anfall), stemningslidelser og forebygge migrene
- bupropion – for behandling av depresjon eller for hjelp til å slutte å røyke
- sildenafil – for å behandle ereksjonsproblemer hos menn
- antikonsepsjonsmidler – brukes til å forebygge graviditet, inkludert oral prevensjon (som p-piller), injeksjoner, plaster og implantater
- kumarin-antikoagulantia – for å forhindre og behandle blodpropper
- antibiotika som ampicillin eller amoksisillin
- legemidler til behandling av aids/hiv, f.eks. didanosin, efavirenz
- klorpropamid, brukes til behandling av diabetes
- teofyllin, brukes til behandling av respirasjonsproblemer

- legemidler som brukes til å redusere immunresponsen din (immunsuppressiva), f.eks. ciklosporin, azatioprin
- vidarabin, brukes til behandling av herpes eller vannkopper
- cytostatika (f.eks. syklofosfamid, doksorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylerende stoffer, merkaptopurin), brukes til behandling av kreft eller reumatiske sykdommer
- aluminiumhydroksid, brukes til behandling av halsbrann og syrerelaterte fordøyelsesproblemer (det bør gå minst 3 timer mellom bruk av de to legemidlene).

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Duzallo dersom noe av det som står ovenfor gjelder deg, eller du er usikker.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det er anbefalt å unngå bruk av Duzallo under graviditet. Rådfør deg med lege.

Duzallo anbefales ikke under amming da allopurinol går over i morsmelk.

Hormonell prevensjon (inkludert orale, injiserbare, transdermale og implanterte former) kan være upålitelig når Duzallo administreres samtidig. Alternative prevensjonsmetoder bør vurderes. Rådfør deg med lege.

Kjøring og bruk av maskiner

Duzallo kan gjøre deg søvnnig, svimmel eller kan påvirke koordinasjonsevnen din. Ikke kjør bil eller bruk maskiner dersom dette gjelder deg.

Duzallo inneholder laktose

Duzallo tablett inneholder laktose (en form for sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Duzallo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Valg av styrke på dosen med Duzallo avhenger av dosen med allopurinol som tas som individuell(e) tablett(er) og fastsettes av legen din. Legen vil fortelle deg om det fremdeles er nødvendig med ytterligere doser allopurinol.

Duzallo er en tablett som skal tas gjennom munnen. Den anbefalte dosen er én tablett én gang daglig om morgenen.

Ikke ta mer enn én tablett daglig.

Svelg tablett hel med vann og etter frokost om morgenen. Drikk rikelig med vann i løpet av dagen for å redusere risikoen for nyrestein.

Dersom du tar for mye av Duzallo

Kontakt lege eller nærmeste sykehus øyeblikkelig dersom du tar mer enn du skal av dette legemidlet. Du kan føle deg syk (kvalm) eller bli syk (oppkast), føle deg svimmel eller ha diaré.

Dersom du har glemt å ta Duzallo

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Vent og ta neste dose Duzallo neste morgen.

Dersom du avbryter behandling med Duzallo

Selv om du skulle føle deg bedre, må du ikke avbryte behandlingen med Duzallo uten å rådføre deg med lege.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Nyreproblemer

Slutt å bruke Duzallo og kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene, siden de kan være tegn på at du har problemer med nyrene. Du kan ha behov for akutt medisinsk behandling:

Disse tegnene kan omfatte:

Mindre vanlige – kan ramme opptil 1 av 100 personer

- smerter i siden (under ribbeina og over hoftebeinet),
- føler deg syk (kvalme),
- er syk (kaster opp),
- endringer i vannlatingen eller problemer med vannlatingen,
- tretthet, utilpasshet eller tap av appetitt.

Overfølsomhet

Slutt å bruke Duzallo og kontakt lege umiddelbart dersom du får en hypersensitivitetsreaksjon (allergisk reaksjon).

Disse tegnene kan omfatte:

Mindre vanlige – kan ramme færre enn 1 av 100 personer

- flassende hud, byll(er) eller såre lepper og munn
- svært sjeldne tegn kan inkludere plutselig pustebesvær, flimmer eller tetthet i brystet og kollaps.
- feber, hudutslett, leddsmerter og unormale blod- og leverfunksjonsprøver (disse kan være tegn på en sensitivitetsforstyrrelse i flere organer)

Sjeldne – kan ramme opptil 1 av 1000 personer

- potensielt livstruende hudutslett (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) som begynner som rødaktige flekker og runde merker ofte med blemmer midt på brystkassen. Andre tegn å se etter inkluderer:
 - o sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer, og konjunktivitt (røde og hovne øyne)
 - o utbredte blemmer eller avskalling av huden
 - o intenslignende symptomer

Svært sjeldne – kan ramme opptil 1 av 10 000 personer

- opphovning av lepper, tunge, hals, problemer med å svelge eller puste eller rød kløende hud/elveblest (angioødem)
- Duzallo kan påvirke blodet ditt, noe som kan føre til at du får blåmerker lettere enn vanlig, eller du kan få sår hals eller andre tegn på infeksjon. Disse bivirkningene forekommer vanligvis hos personer med lever- eller nyreproblemer (agranulocytose).

Andre bivirkninger

Vanlige – kan ramme opptil 1 av 10 personer

- økt nivå av thyroideastimulerende hormon (TSH) i blodet,
- influensa,
- hodepine,
- blodprøver som viser økt kreatinin (som kan være et tegn på nyreproblemer),
- halsbrann (sure oppstøt),
- hudutslett.

Mindre vanlige – kan ramme opptil 1 av 100 personer

- nyrestein,
- nyrene slutter å fungere som de skal,
- hudreaksjoner, inkludert rødhet, hud som klør, vablete utslett (elveblest) og hudutslett når utsatt for sollys,
- dehydrering (tap av for mye kroppsvæske),
- føle seg dårlig (kvalme) eller være dårlig (oppkast),
- diaré,
- unormale leverprøver.

Sjeldne – kan ramme opptil 1 av 1000 personer

- leverbetennelse (hepatitt).

Svært sjeldne – kan ramme opptil 1 av 10 000 personer

- brystmerter, lav hjerterytme, høyt blodtrykk eller lav puls,
- blodig oppkast (tilbakevendende hematemes), overflødig fett i avføringen (steatorrè),
- betennelse i slimhinnene i munnen (stomatitt), endret avføringssekvens (endret tarmbevegelser),
- tap eller misfarging av hår,
- unormal glukosemetabolisme (diabetes; legen kan ønske å måle sukkerinnværet i blodet ditt for å kontrollere om dette er tilfelle),
- høye kolesterolnivåer i blodet ditt (hyperlipidemi),
- depresjon,
- koma,
- svakhet, nummenhet, ustøhet, ikke i stand til å bevege musklene (lammelse) eller tap av bevissthet,
- ikke i stand til å kontrollere muskelbevegelser (ataksi),
- følelse av prikking, kløe, prikkende eller brenning (parestesi),
- hodepine, svimmelhet, søvnighet eller synsforstyrrelser,
- tåkesyn (katarakt),
- endret smakssans,
- blod i urinen (hematuri),
- mannlig infertilitet eller erektil dysfunksjon,
- forstørrelse av brystene, både hos menn og kvinner,
- oppsamling av væske som fører til opphovning (ødem), spesielt av anklene,
- muskelsmerter,
- smertefulle hudbyller,
- nerveskader som kan føre til nummenhet, smerte og svakhet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Duzallo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen eller blisterfolien etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Duzallo

Virkestoffer er allopurinol og lesinurad.

Hver Duzallo 200 mg/200 mg filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg allopurinol og 200 mg lesinurad.

Andre innholdsstoffer er:

- tablettkjerne: hydroksypropylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat, krysspovidon, magnesiumstearat
- filmdrasjering: hypromellose, titandioksid (E171), triacetin, jernoksid gult (E172), jernoksid rød (E172)

Hvordan Duzallo ser ut og innholdet i pakningen

Duzallo 200 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter er svakt rosa avlange tabletter og inngravert med «LES200» og «ALO200» på den ene siden.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

Utgått markedsføringstillatelse

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Danmark

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

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Norge

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

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Österreich

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

España

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Tel: + 46 (0)86434060

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Duzallo 300 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter allopurinol/lesinurad

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Duzallo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Duzallo
3. Hvordan du bruker Duzallo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Duzallo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Duzallo er og hva det brukes mot

Duzallo inneholder virkestoffene allopurinol og lesinurad. Det brukes til å behandle urinsyregikt hos voksne pasienter i tilfeller der allopurinol alene ikke kontrollerer urinsyregikten din. Urinsyregikt er en type leddbetennelse som er forårsaket av ansamling av urinsyrekrystaller rundt leddene. Ved å senke mengden urinsyre i blodet, stopper Duzallo denne ansamlingen og kan forhindre videre leddskade.

2. Hva du må vite før du bruker Duzallo

Bruk ikke Duzallo:

- dersom du er allergisk overfor allopurinol, lesinurad eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har tumorlysesyndrom – en hurtig nedbryting av kreftceller som kan forårsake høyt urinsyrenivå.
- dersom du har Lesch-Nyhans syndrom – en sjelden arvelig sykdom med for mye urinsyre i blodet og som bryter ut i barndommen.
- dersom nyrene dine fungerer svært dårlig eller du har terminal nyresykdom (hvor nyrene ikke lenger arbeider godt nok til å møte kroppens behov).
- dersom du har gjennomgått nyretransplantasjon
- dersom du får dialyse.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Duzallo dersom:

- du har eller har hatt hjertesvikt eller andre hjerteproblemer,
- gikten din forverres.
Noen personer kan få flere giktanfall (plutselig og alvorlig smerte og opphovning av ledd, også kalt urinsyregiktanfall) når de begynner å bruke Duzallo og i løpet av de første ukene eller

månedene av behandlingen. Dersom dette skjer, fortsett å ta Duzallo og snakk med lege eller apotek. Legemidlet arbeider fortsatt med å redusere urinsyrenivået. Over tid vil urinsyregiktanfallene oppstå sjeldnere dersom du fortsetter å ta Duzallo som anbefalt av legen. Legen din vil gi deg andre legemidler for å forebygge eller behandle symptomer på giktanfall, og vil fortelle deg hvor lenge du skal ta disse andre legemidlene.

- du har stoffskiftesykdommer

Utslett og hudsymptomer

Alvorlige hudutslett, (hypersensitivitetssyndrom, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) har forekommet hos pasienter som tar allopurinol. Utslett kan omfatte sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer, og konjunktivitt (røde og hovne øyne). Disse alvorlige hudutslettene kommer ofte etter influensalignende symptomer som feber, hodepine, kroppssmerter. Utslettet kan dekke store deler av kroppen med blemmedannelse og avskalling av huden. Disse alvorlige hudreaksjonene kan være mer vanlige hos:

- personer med han-kinesisk, thailandsk eller koreansk opprinnelse
- personer med nyreproblemer som tar dette legemidlet og et vandrivende middel (et legemiddel som øker urinmengden) samtidig

Dersom du utvikler utslett eller noen av disse hudsymptomene, **må du slutte å ta dette legemidlet og kontakte legen din umiddelbart.**

Nyreproblemer

Duzallo kan forårsake alvorlige nyreproblemer (se avsnitt 4). Legen din vil undersøke hvor godt nyrene dine fungerer før du starter behandlingen med Duzallo og under behandlingen med Duzallo. Legen din kan avbryte behandlingen med Duzallo dersom blodprøverne dine viser at du har symptomer på nyreproblemer. Det kan hende legen din ber deg om å gjenoppta behandlingen med Duzallo når nyrefunksjonen er forbedret.

Barn og ungdom

Duzallo anbefales ikke til bruk hos barn og ungdom under 18 år.

Andre legemidler og Duzallo

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette skyldes at Duzallo kan påvirke måten andre legemidler virker på. Noen legemidler kan også påvirke måten Duzallo virker på.

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker noen av de følgende legemidlene:

- acetylsalisylsyre – for å lindre feber og smerter med doser over 325 mg daglig
- legemidler til behandling av høyt blodtrykk, f.eks. ACE-hemmere, vandrivende tabletter (diuretiske legemidler som øker produksjonen av urin), og kalsiumkanalblokkere f.eks. amlodipin
- legemidler for å behandle høyt kolesterol, f.eks. simvastatin
- flukonazol – for å behandle soppinfeksjoner
- amiodaron – for å behandle hjerterytmeproblemer
- valproinsyre, valpromid, fenytoin eller karbamazepin – for å forebygge kramper (anfall), stemningslidelser og forebygge migrene
- bupropion – for behandling av depresjon eller for hjelp til å slutte å røyke
- sildenafil – for å behandle ereksjonsproblemer hos menn
- antikonsepsjonsmidler – brukes til å forebygge graviditet, inkludert oral prevensjon (som p-piller), injeksjoner, plaster og implantater
- kumarin-antikoagulantia – for å forhindre og behandle blodpropper
- antibiotika som ampicillin eller amoksisillin
- legemidler til behandling av aids/hiv, f.eks. didanosin, efavirenz
- klorpropamid, brukes til behandling av diabetes
- teofyllin, brukes til behandling av respirasjonsproblemer

- legemidler som brukes til å redusere immunresponsen din (immunsuppressiva), f.eks. ciklosporin, azatioprin
- vidarabin, brukes til behandling av herpes eller vannkopper
- cytostatika (f.eks. syklofosfamid, doksorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylerende stoffer, merkaptopurin), brukes til behandling av kreft eller reumatiske sykdommer
- aluminiumhydroksid, brukes til behandling av halsbrann og syrerelaterte fordøyelsesproblemer (det bør gå minst 3 timer mellom bruk av de to legemidlene).

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar Duzallo dersom noe av det som står ovenfor gjelder deg, eller du er usikker.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det er anbefalt å unngå bruk av Duzallo under graviditet. Rådfør deg med lege.

Duzallo anbefales ikke under amming da allopurinol går over i morsmelk.

Hormonell prevensjon (inkludert orale, injiserbare, transdermale og implanterte former) kan være uspåkkelig når Duzallo administreres samtidig. Alternative prevensjonsmetoder bør vurderes. Rådfør deg med lege.

Kjøring og bruk av maskiner

Duzallo kan gjøre deg søvnnig, svimmel eller kan påvirke koordinasjonsevnen din. Ikke kjør bil eller bruk maskiner dersom dette gjelder deg.

Duzallo inneholder laktose

Duzallo tablett inneholder laktose (en form for sukker). Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper, kontakt legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Duzallo

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Valg av styrke på dosen med Duzallo avhenger av dosen med allopurinol som tas som individuell(e) tablett(er) og fastsettes av legen din. Legen vil fortelle deg om det fremdeles er nødvendig med ytterligere doser allopurinol.

Duzallo er en tablett som skal tas gjennom munnen. Den anbefalte dosen er én tablett én gang daglig om morgenen.

Ikke ta mer enn én tablett daglig.

Svelg tablett hel med vann og etter frokost om morgenen. Drikk rikelig med vann i løpet av dagen for å redusere risikoen for nyrestein.

Dersom du tar for mye av Duzallo

Kontakt lege eller nærmeste sykehus øyeblikkelig dersom du tar mer enn du skal av dette legemidlet. Du kan føle deg syk (kvalm) eller bli syk (oppkast), føle deg svimmel eller ha diaré.

Dersom du har glemt å ta Duzallo

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Vent og ta neste dose Duzallo neste morgen.

Dersom du avbryter behandling med Duzallo

Selv om du skulle føle deg bedre, må du ikke avbryte behandlingen med Duzallo uten å rådføre deg med lege.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

Nyreproblemer

Slutt å bruke Duzallo og kontakt lege umiddelbart dersom du opplever noen av de følgende bivirkningene, siden de kan være tegn på at du har problemer med nyrene. Du kan ha behov for akutt medisinsk behandling:

Disse tegnene kan omfatte:

Mindre vanlige – kan ramme opptil 1 av 100 personer

- smerter i siden (under ribbeina og over hoftebeinet),
- føler deg syk (kvalme),
- er syk (kaster opp),
- endringer i vannlatingen eller problemer med vannlatingen,
- tretthet, utilpasshet eller tap av appetitt.

Overfølsomhet

Slutt å bruke Duzallo og kontakt lege umiddelbart dersom du får en hypersensitivitetsreaksjon (allergisk reaksjon).

Disse tegnene kan omfatte:

Mindre vanlige – kan ramme færre enn 1 av 100 personer

- flassende hud, byll(er) eller såre lepper og munnen
- svært sjeldne tegn kan inkludere plutselig pustebesvær, flimrer eller tetthet i brystet og kollaps.
- feber, hudutslett, leddsmerter og unormale blod- og leverfunksjonsprøver (disse kan være tegn på en sensitivitetsforstyrrelse i flere organer)

Sjeldne – kan ramme opptil 1 av 1000 personer

- potensielt livstruende hudutslett (Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse) som begynner som rødaktige flekker og runde merker ofte med blemmer midt på brystkassen. Andre tegn å se etter inkluderer:
 - o sår i munn, hals, nese, kjønnsorganer, og konjunktivitt (røde og hovne øyne)
 - o utbredte blemmer eller avskalling av huden
 - o intensalignende symptomer

Svært sjeldne – kan ramme opptil 1 av 10 000 personer

- opphovning av lepper, tunge, hals, problemer med å svelge eller puste eller rød kløende hud/elveblest (angioødem)
- Duzallo kan påvirke blodet ditt, noe som kan føre til at du får blåmerker lettere enn vanlig, eller du kan få sår hals eller andre tegn på infeksjon. Disse bivirkningene forekommer vanligvis hos personer med lever- eller nyreproblemer (agranulocytose).

Andre bivirkninger

Vanlige – kan ramme opptil 1 av 10 personer

- økt nivå av thyroideastimulerende hormon (TSH) i blodet,
- influensa,
- hodepine,
- blodprøver som viser økt kreatinin (som kan være et tegn på nyreproblemer),
- halsbrann (sure oppstøt),
- hudutslett.

Mindre vanlige – kan ramme opptil 1 av 100 personer

- nyrestein,
- nyrene slutter å fungere som de skal,
- hudreaksjoner, inkludert rødhet, hud som klør, vablete utslett (elveblest) og hudutslett når utsatt for sollys,
- dehydrering (tap av for mye kroppsvæske),
- føle seg dårlig (kvalme) eller være dårlig (oppkast),
- diaré,
- unormale leverprøver.

Sjeldne – kan ramme opptil 1 av 1000 personer

- leverbetennelse (hepatitt).

Svært sjeldne – kan ramme opptil 1 av 10 000 personer

- brystmerter, lav hjerterytme, høyt blodtrykk eller lav puls,
- blodig oppkast (tilbakevendende hematemese), overflødig fett i avføringen (steatorrè),
- betennelse i slimhinnene i munnen (stomatitt), endret avføringssekvens (endret tarmbevegelser),
- tap eller misfarging av hår,
- unormal glukosemetabolisme (diabetes; legen kan ønske å måle sukkerinnværet i blodet ditt for å kontrollere om dette er tilfelle),
- høye kolesterolnivåer i blodet ditt (hyperlipidemi),
- depresjon,
- koma,
- svakhet, nummenhet, ustøhet, ikke i stand til å bevege musklene (lammelse) eller tap av bevissthet,
- ikke i stand til å kontrollere muskelbevegelser (ataksi),
- følelse av prikking, kløe, prikkende eller brenning (parestesi),
- hodepine, svimmelhet, søvnighet eller synsforstyrrelser,
- tåkesyn (katarakt),
- endret smakssans,
- blod i urinen (hematuri),
- mannlig infertilitet eller erektil dysfunksjon,
- forstørrelse av brystene, både hos menn og kvinner,
- oppsamling av væske som fører til opphovning (ødem), spesielt av anklene,
- muskelsmerter,
- smertefulle hudbyller,
- nerveskader som kan føre til nummenhet, smerte og svakhet.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Duzallo

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen eller blisterfolien etter «EXP». Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Duzallo

Virkestoffer er allopurinol og lesinurad.

Hver Duzallo 300 mg/200 mg filmdrasjerte tablett inneholder 300 mg allopurinol og 200 mg lesinurad.

Andre innholdsstoffer er:

- tablettkjerne: hydroksypropylcellulose, mikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat, krysspovidon, magnesiumstearat
- filmdrasjering: hypromellose, titandioksid (E171), triacetin, jernoksid gult (E172), jernoksid rødt (E172)

Hvordan Duzallo ser ut og innholdet i pakningen

Duzallo 300 mg/200 mg filmdrasjerte tabletter er oransje og lys brune avlange tabletter og inngravert med «LES200» og «ALO300» på den ene siden.

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

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Grünenthal GmbH
Zieglerstraße 6
52078 Aachen
Tyskland

Utgått markedsføringstillatelse

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

България

Grünenthal GmbH
Тел.: + 49 241 569-0

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Magyarország

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

Danmark

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

Malta

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Norge

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

Ελλάδα

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Österreich

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

España

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

Polska

Grünenthal GmbH
Tel.: + 49 241 569-0

France

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

Portugal

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

Hrvatska

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

România

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ireland

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

Slovenija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Ísland

Grünenthal GmbH
Sími: + 49 241 569-0

Slovenská republika

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Grünenthal GmbH
Τηλ: + 49 241 569-0

Sverige

Grünenthal Sweden AB
Tel: + 46 (0)86434060

Latvija

Grünenthal GmbH
Tel: + 49 241 569-0

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.