

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

BILAGA I  
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Duzallo 200 mg/200 mg filmdragerade tabletter

Duzallo 300 mg/200 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Duzallo 200 mg/200 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg allopurinol och 200 mg lesinurad.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 102,6 mg laktos (som monohydrat).

Duzallo 300 mg/200 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg allopurinol och 200 mg lesinurad.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 128,3 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Duzallo 200 mg/200 mg filmdragerade tabletter

Ljusrosa ovala filmdragerade tabletter med storleken 7 × 17 mm.  
De filmdragerade tabletterna är präglade med "LES200" och "ALO200" på den ena sidan.

Duzallo 300 mg/200 mg filmdragerade tabletter

Orange och svagt brunaktiga ovala filmdragerade tabletter med storleken 8 × 19 mm.  
De filmdragerade tabletterna är präglade med "LES200" och "ALO300" på den ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Duzallo är avsett för vuxna för behandling av hyperurikemi hos patienter med gikt som inte har uppnått målnivån för serumurat med en adekvat dos av enbart allopurinol.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Dosering

Dostitrering med allopurinol till en adekvat dos måste göras innan patienten byter till Duzallo.

Styrkan på Duzallo väljs baserat på dosen allopurinol taget som ensamt läkemedel. Rekommenderad dos är en tablett Duzallo (200 mg/200 mg eller 300 mg/200 mg) en gång dagligen. Detta är även den maximala dygnsdosen av Duzallo (se avsnitt 4.4).

Patienter som behandlas med allopurinoldoser över 300 mg kan byta till Duzallo 200 mg/200 mg eller Duzallo 300 mg/200 mg och ska få kompletterande doser allopurinol för att täcka den totala allopurinoldosen som tas före byte till Duzallo.

Patienter ska instrueras att upprätthålla en god vätskebalans.

Patienter ska informeras om att risken för renala händelser kan öka om de inte följer dessa instruktioner (se avsnitt 4.4).

Målnivån för serumurat är mindre än 6 mg/dl (360 µmol/l). För patienter med tok eller ihållande symtom är målnivån mindre än 5 mg/dl (300 µmol/l). Analys av uppnådd målnivå för serumurat kan göras efter 4 veckor för att överväga dosjustering för att uppnå målnivåer för serumurat. Profylax mot giktattacker ska övervägas (se avsnitt 4.4).

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre (≥ 65 år)*

Ingen dosjustering krävs baserat på ålder (se avsnitt 5.2); dock är äldre patienter mer benägna att ha nedsatt njurfunktion (se doseringsrekommendationerna för nedsatt njurfunktion). Erfarenhet från mycket gamla patienter (≥ 75 år) är begränsad.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Duzallo är kontraindicerat hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCL under 30 ml/min), med terminal njursvikt, hos dialyspatienter samt hos njurtransplanterade patienter (se avsnitt 4.3 och 4.4). Baserat på dess verkningsmekanism är lesinurat eventuellt inte effektivt hos dessa patienter (se avsnitt 5.1). Duzallo ska användas med försiktighet till patienter med en CrCL på mellan 30 och 45 ml/min (erfarenhet med lesinurat till patienter med en uppskattad CrCL (eCrCL) under 45 ml/min är begränsad).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering är nödvändig till patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass A och B) (se avsnitt 5.2). Duzallo har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion och därför kan inga dosrekommendationer ges för Duzallo.

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Duzallo för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringsätt

Oral användning.

Duzallo ska tas på morgonen tillsammans med föda och vatten.

## 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tumörlyssyndrom eller Lesch-Nyhans syndrom.

Kraftigt nedsatt njurfunktion (CrCL under 30 ml/min), terminal njursvikt, njurtransplantationspatienter eller patienter som står på dialys (se avsnitt 4.2).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### Befintlig kardiovaskulär sjukdom

Duzallo rekommenderas inte till patienter med instabil angina, hjärtsvikt klass III eller IV enligt New York Heart Association (NYHA), okontrollerad hypertoni eller en nyligen inträffad hjärtinfarkt, stroke eller djup ventrombos inom de senaste 12 månaderna, på grund av otillräckliga data med lesinurad. För patienter med kardiovaskulära sjukdomar som är i ett stabilt tillstånd bör nytta-riskförhållandet bedömas kontinuerligt för varje enskild patient, med hänsyn tagen till nyttan med att sänka uratnivåerna jämfört med en potentiell ökning av hjärtrisken (se avsnitt 4.8).

##### Renala händelser

Behandling med lesinurad 200 mg i kombination med allopurinol förknippades med en ökad incidens av förhöjt serumkreatinin, vilket är relaterat till ökad renal utsöndring av urinsyra. Biverkningar relaterade till njurfunktion kan uppträda efter att behandling med Duzallo har påbörjats (se avsnitt 4.8).

Njurfunktionen ska utvärderas innan behandling med Duzallo sätts in och därefter övervakas regelbundet (t.ex. 4 gånger per år) baserat på kliniska överväganden, såsom njurfunktion vid baseline, hypovolymi, samtidig sjukdom eller samtidiga läkemedel. Patienter vars serumkreatinin stigit till mer än en och en halv gång värdet före behandling ska övervakas noggrant. Om serumkreatininvärdet mer än fördubblats jämfört med värdet före behandling eller vid ett absolut serumkreatininvärde på över 4,0 mg/dl ska behandling med Duzallo avbrytas. Behandlingen ska avbrytas hos patienter som rapporterar symtom som kan tyda på akut urinsyra-nefropati, inklusive flanksmärta, illamående eller kräkningar, och serumkreatinin bör mätas ofta. Duzallo ska inte återinsättas om man inte hittar en annan förklaring till serumkreatininavvikelsena.

##### Effekt av CYP2C9-genotyp

Patienter som man vet är långsamma CYP2C9-metaboliserare ska behandlas med försiktighet, eftersom den potentiella risken för njurrelaterade biverkningar av lesinurad kan vara förhöjd (se avsnitt 4.8 och 5.2).

##### Överkänslighetssyndrom, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)

Överkänslighetsreaktioner mot allopurinol kan manifesteras på många olika sätt, inklusive makulopapulöst exantem, överkänslighetssyndrom (även kallat DRESS) och SJS/TEN. Återinsättning ska inte göras hos patienter med överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Kortikosteroider kan hjälpa för att lindra bukt med överkänslighetsreaktioner i huden.

Vid första tecken på allopurinol-inducerat hudutslag eller andra tecken som kan tyda på en allergisk reaktion ska Duzallo och alla ytterligare doser allopurinol omedelbart sättas ut och ytterligare vårdinsatser sättas in efter behov.

Överkänslighetsreaktioner mot allopurinol kan förvärras hos patienter med nedsatt njurfunktion som samtidigt behandlas med diuretika (särskilt tiazider) och Duzallo (se avsnitt 4.5 och 4.8).

## HLA-B\*5801-allel

HLA-B\*5801-allelen har visats vara kopplad till risken för att utveckla allopurinol-relaterat överkänslighetssyndrom och SJS/TEN. Frekvensen av HLA-B\*5801-allelen varierar kraftigt mellan olika etniska populationer: upp till 20 % i den hankinesiska populationen, 8-15 % i den thailändska, cirka 12 % i den koreanska populationen och 1-2 % hos personer med japansk eller europeisk härkomst. Screening för HLA-B\*5801 ska övervägas innan behandling med allopurinol påbörjas hos patientundergrupper där man känner till att förekomsten av denna allel är hög. Kronisk njursjukdom kan öka risken hos dessa patienter ytterligare. Om HLA-B\*5801-genotypning inte är tillgänglig för patienter med hankinesisk, thailändsk eller koreansk härkomst, bör fördelarna nogt utvärderas och anses överväga de möjliga högre riskerna innan behandlingen påbörjas. Användning av genotypning har inte fastställts för andra patientgrupper. Om patienten är en känd bärare av HLA-B\*5801, särskilt personer av hankinesisk, thailändsk eller koreansk härkomst, bör behandling med allopurinol inte påbörjas förutom när andra rimliga behandlingsalternativ saknas och fördelarna anses överstiga riskerna. Extra vaksamhet avseende tecken på överkänslighetssyndrom eller SJS/TEN krävs och patienten ska informeras om behovet av att omedelbart avbryta behandlingen vid första tecken på symtom.

SJS/TEN kan fortfarande förekomma hos patienter som visat sig vara HLA-B\*5801-negativa oavsett etniskt ursprung.

## Akuta giktattacker (giktsskov)

Giktattacker kan förekomma efter att behandling med Duzallo sätts in. Detta beror på sänkta serumuratvärden, vilka i sin tur leder till en mobilisering av urat från vävnader. Profylax mot giktattack ska övervägas (se avsnitt 4.2).

Duzallo behöver inte sättas ut till följd av en giktattack. Giktattacken ska behandlas parallellt på lämpligt sätt för den enskilda patienten. Kontinuerlig behandling med Duzallo minskar frekvensen av giktattacker.

## Impaktion av uratstenar

Adekvat behandling med allopurinol leder till upplösning av stora njurbäckenstenar, med en indirekt risk för impaktion i urinledaren.

## Sköldkörtelrubbningar

Förhöjda TSH-värden ( $>5,5$   $\mu\text{IE/ml}$ ) observerades hos patienter på långtidsbehandling med allopurinol (5,8 %) i en långsiktig, öppen förlängningsstudie. Försiktighet ska iaktas när allopurinol används hos patienter med förändrad sköldkörtelfunktion.

## Kliniskt relevanta interaktioner med andra läkemedel

### *CYP3A-substrat*

Lesinrad är en svag till måttlig inducerare av CYP3A (se avsnitt 4.5). En induktionseffekt av lesinrad bör förväntas efter 2 till 3 veckor med kontinuerlig samtidig administrering av Duzallo. Ytterligare kontroller av lipider och blodtryck rekommenderas för patienter som använder känsliga CYP3A-substrat som lipidsänkande läkemedel (såsom lovastatin eller simvastatin) eller antihypertensiva läkemedel (såsom amlodipin, felodipin eller nisoldipin), eftersom deras effekt kan reduceras (se avsnitt 4.5).

### *Hormonella preventivmedel*

Hormonella preventivmedel, inklusive p-piller, p-spruta, p-plåster och p-stavar, är eventuellt inte tillförlitliga när Duzallo administreras samtidigt. Kvinnliga patienter i fertil ålder bör använda ytterligare preventivmetoder och inte förlita sig enbart på hormonella preventivmedel när de tar Duzallo (se avsnitt 4.5 och 4.6).

## Laktosintolerans

Duzallo innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig användning rekommenderas inte med:

*Salicylater och icke-selektiva läkemedel med urikosurisk aktivitet, såsom probenecid*

Salicylater i doser över 325 mg dagligen kan minska den serumuratsänkande aktiviteten hos lesinurad och ska inte ges samtidigt med Duzallo. Det finns inga restriktioner för salicylatdoser på maximalt 325 mg dagligen (dvs. för kardiovaskulärt skydd).

Varaktig serumuratsänkning observerades hos patienter som fick låga doser acetylsalicylsyra i placebokontrollerade kliniska studier i kombination med allopurinol eller febuxostat.

Oxipurinol, allopurinols huvudsakliga metabolit som i sig själv är terapeutiskt aktiv, utsöndras via njurarna på liknande sätt som urat.

Följaktligen kan läkemedel med känd icke-selektiv urikosurisk aktivitet, t.ex. probenecid eller höga doser salicylater, påskynda utsöndringen av oxipurinol. Detta kan minska den terapeutiska aktiviteten av Duzallo, som innehåller den aktiva substansen allopurinol, men betydelsen av detta bör utvärderas i varje enskilt fall.

*Ampicillin/amoxicillin*

En ökad förekomst av hudutslag har rapporterats hos patienter som fått ampicillin eller amoxicillin tillsammans med allopurinol jämfört med patienter som inte fick kombinationsbehandlingen. Orsaken till det rapporterade sambandet har inte fastställts. Till patienter som får Duzallo, vilket innehåller den aktiva substansen allopurinol, rekommenderas dock ett alternativ till ampicillin eller amoxicillin, om tillgängligt.

*Didanosin*

Hos friska frivilliga försökspersoner och HIV-patienter som fått didanosin var den maximala plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) och arean under kurvan (AUC) nästan fördubblad vid samtidig behandling med allopurinol (300 mg dagligen) utan att den terminala halveringstiden påverkades. Samtidig administrering av dessa två aktiva substanser rekommenderas generellt inte. Om samtidig användning är oundviklig kan dosen didanosin behöva sänkas och patienter ska övervakas noga.

*Epoxidhydrolashämmare (t.ex. valproinsyra, valpromid)*

Hämmare av mikrosomal epoxidhydrolas (mEH) (t.ex. valproinsyra, valpromid) kan påverka metabolismen av lesinurad. Duzallo ska inte administreras tillsammans med mEH-hämmare.

Samtidig användning som måste beaktas:

*Diuretika*

En ökad risk för överkänslighet har rapporterats när allopurinol ges med diuretika, särskilt tiazider, i synnerhet vid nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och avsnitt 5.1).

*ACE-hämmare*

Samtidig användning av allopurinol och ACE-hämmare kan leda till en ökad risk för överkänslighet, särskilt vid nedsatt njurfunktion.

*6-merkaptopurin och azatioprin*

Serumkoncentrationer av 6-merkaptopurin och azatioprin kan uppnå toxiska nivåer om inte dosen reduceras. Hos patienter som tar Duzallo, som innehåller den aktiva substansen allopurinol, tillsammans med 6-merkaptopurin eller azatioprin måste dosen 6-merkaptopurin eller azatioprin reduceras till 25 % av den avsedda dosen. Patienter ska övervakas noga med avseende på terapeutiskt svar och toxicitet.

### *Cytostatika*

Vid administrering av allopurinol och cytostatika (t.ex. cyklofosamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylterande medel) förekommer blod dyskrasier oftare än när dessa aktiva substanser administreras var för sig.

Blodvärden bör därför övervakas regelbundet.

### *Vidarabin (adeninarabinosid)*

Det finns belägg för att adeninarabinosids halveringstid i plasma ökar i närvaro av allopurinol. Vid samtidig användning av dessa båda aktiva substanser måste därför extra vaksamhet iakttas för att uppmärksamma ökade toxiska effekter.

### *CYP3A-substrat*

Svag till måttlig induktion av CYP3A orsakad av lesinurad kan minska plasmaexponeringen av samtidigt administrerade läkemedel som är känsliga CYP3A-substrat. I interaktionsstudier med lesinurad och CYP3A-substrat på friska försökspersoner sänkte lesinurad plasmakoncentrationerna av sildenafil och amlodipin. HMG-CoA-reduktashämmare som är känsliga CYP3A-substrat kan eventuellt interagera med lesinurad. I de pivotala kliniska studierna behövde en större andel av de patienter som använde lipidsänkande eller blodtryckssänkande läkemedel, som var CYP3A-substrat, en förändring av samtliga läkemedel när de behandlades med lesinurad 200 mg i kombination med en xantinoxidashämmare, jämfört med patienter som behandlades med placebo i kombination med en xantinoxidashämmare (35 % jämfört med 28 %). Risken för minskad effekt av behandling med samtliga läkemedel som är CYP3A-substrat ska beaktas och deras effekt övervakas (t.ex. blodtryck och kolesterolvärden) (se avsnitt 4.4).

### *Ciklosporin*

Plasmakoncentrationer av ciklosporin kan stiga vid samtidig behandling med allopurinol. Risken för ökad förekomst av ciklosporinspecifika biverkningar bör beaktas. Svag till måttlig induktion av CYP3A orsakad av samtidig behandling med lesinurad kan reducera eller så småningom upphäva denna effekt. Inga data finns dock tillgängliga.

Hos transplantationspatienter är frekventa kontroller av ciklosporinnivån och, vid behov, justering av ciklosporindosen nödvändig, särskilt under insättning och utsättning av Duzallo.

### *Hormonella preventivmedel*

Lesinurad är en svag till måttlig inducerare av CYP3A och kan därför sänka plasmakoncentrationerna av vissa hormonella preventivmedel och därmed minska den preventiva effekten (se avsnitt 4.4 och 4.6).

### *CYP2B6-substrat*

Baserat på *in vitro*-data kan lesinurad vara en svag till måttlig inducerare av CYP2B6, men denna interaktion har inte studerats kliniskt. Därför rekommenderas att patienter övervakas avseende reducerad effekt av CYP2B6-substrat (t.ex. bupropion, efavirenz) när dessa administreras samtidigt med lesinurad.

Baserat på interaktionsstudier på friska försökspersoner eller giktpatienter har lesinurad inte några kliniskt signifikanta interaktioner med NSAID-preparat (naproxen och indometacin) eller kolkicin.

### *Teofyllin*

Ökad teofyllinmetabolism orsakad av allopurinol har rapporterats. Interaktionsmekanismen kan förklaras med att xantinoxidas är involverat i teofyllinmetabolism hos människor. Teofyllinnivåerna bör övervakas hos patienter som behandlas med Duzallo.

### *Klorpropamid*

Om Duzallo, som innehåller den aktiva substansen allopurinol, ges samtidigt som klorpropamid vid försämrad njurfunktion kan en ökad risk för förlängd hypoglykemisk aktivitet förekomma.

#### *CYP2C9-hämmare och -inducerare*

Lesinuradexponering ökar vid samtidig administrering med CYP2C9-hämmare. Flukonazol (en måttlig CYP2C9-hämmare) ökade AUC (56 %) och  $C_{max}$  (38 %) för lesinurad, liksom mängden lesinurad som utsöndrades oförändrat i urinen. Andra måttliga CYP2C9-hämmare, såsom amiodaron, kan också förväntas påverka farmakokinetiken för lesinurad i liknande utsträckning. Därför rekommenderas det att Duzallo används med försiktighet hos patienter som tar måttliga CYP2C9-hämmare. Lesinuradexponeringen förväntas minska vid samtidig administrering med CYP2C9-inducerare (t.ex. karbamazepin, en måttlig CYP2C9-inducerare). Övervaka med avseende på minskad effekt när Duzallo administreras samtidigt med en CYP2C9-inducerare.

#### *Kumarinantikoagulantia*

En interaktion mellan allopurinol och kumariner har observerats under experimentella förhållanden. Den kliniska relevansen är oklar. En möjlig interaktion ska beaktas när en patient som står på oral antikoagulantia ges Duzallo. Alla patienter som behandlas med antikoagulantia av kumarintyp ska övervakas nog.

#### *Aluminiumhydroxid*

Om aluminiumhydroxid tas samtidigt kan effekten av läkemedel som innehåller allopurinol minska. Det bör gå minst 3 timmar mellan intag av dessa båda läkemedel.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inga data från användning av lesinurad och begränsad mängd data från användning av allopurinol i gravida kvinnor.

Djurstudier med lesinurad visar inga direkta eller indirekta skadliga effekter.

Studier med allopurinol är otillräckliga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Duzallo under graviditet. Kvinnliga patienter i fertil ålder bör inte förlita sig enbart på hormonella preventivmedel (inklusive p-piller, p-spruta, p-plåster och implanterbara preventivmedel) när de tar Duzallo (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### Amning

Allopurinol och dess metabolit oxipurinol utsöndras i bröstmjölk. Duzallo rekommenderas inte under amning.

### Fertilitet

Effekten av lesinurad och allopurinol på fertiliteten hos människor har inte studerats.

Hos han- och honrattor observerades ingen effekt på parning eller fertilitet med lesinurad.

Reproduktionsstudier med allopurinol har genomförts på råttor och kanin i doser upp till tjugo gånger den vanliga humana dosen med slutsatsen att fertiliteten inte minskade.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lesinurad har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Eftersom biverkningar såsom somnolens, yrsel och ataxi har rapporterats hos patienter som behandlas med allopurinol (se avsnitt 4.8) ska emellertid patienter iaktta försiktighet innan de framför fordon, använder maskiner eller deltar i farliga aktiviteter tills de är skäligen säkra att Duzallo inte påverkar deras förmåga att framföra fordon och använda maskiner negativt.



## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för lesinurad 200 mg utvärderades i de kliniska fas 3-studierna med kombinationsbehandling (inklusive förlängningsstudier). De oftast rapporterade biverkningarna under behandling med lesinurad 200 mg är influensa, gastroesofageal refluxsjukdom, huvudvärk och förhöjt blodkreatinin. De allvarliga biverkningarna njursvikt, nedsatt njurfunktion och nefrolitiasis har förekommit i mindre vanliga fall (färre än 1 fall per 100 patienter) (se tabell 1). I kliniska studier var de flesta biverkningarna lindriga eller måttliga och försvann vid fortsatt lesinuradbehandling. Den vanligaste biverkningen som ledde till utsättning av lesinurad var förhöjt blodkreatinin (frekvens 0,8 %).

För allopurinol kan biverkningsfrekvensen variera beroende på dos och också när det ges i kombination med andra läkemedel.

### Biverkningslista i tabellform

Biverkningarna är klassificerade efter frekvens och organsystemklass. Frekvenskategorierna är definierade enligt följande konventioner: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100 < 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000 < 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000 < 1/1\,000$ ) och mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ).

Tabell 1 listar de biverkningar som identifierades i kliniska studier med patienter som fick lesinurad 200 mg en gång dagligen i kombination med allopurinol och de biverkningar som fastställts för allopurinol som monoterapi.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**Tabell 1 Biverkningar enligt organsystemklass och frekvens**

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Infektioner och infestationer</i>	Influensa			Furunkulos
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>				Angioimmunoblastiskt T-cellslymfom
<i>Blodet och lymfsystemet</i>				Agranulocytos*, aplastisk anemi*, trombocytopeni*
<i>Immunsystemet</i>		Överkänslighet*		
<i>Metabolism och nutrition</i>		Uttorkning		Diabetes mellitus, hyperlipidemi
<i>Psykiska störningar</i>				Depression
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Huvudvärk			Koma, förlamning, ataxi, neuropati, parestesi, dåsighet/somnolens, dysgeusi
<i>Ögon</i>				Katarakt, synstörning (försämrad syn och dimsyn), makulopati
<i>Öron och balansorgan</i>				Yrsel
<i>Hjärtat</i>				Angina pectoris, bradykardi
<i>Blodkärl</i>				Hypertoni
<i>Magtarmkanalen</i>	Gastroesofageal refluxsjukdom	Illamående, kräkningar och diarré		Återkommande hematemes, steatorré, stomatit, förändrad tarmtömningsfrekvens
<i>Lever och gallvägar</i>		Försämrade leverfunktionsvärden	Hepatit	
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Hudutslag			Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, angioödem, läkemedelsutslag, alopeci, förändrad hårfärg
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>				Myalgi

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Organsystemklass	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<i>Njurar och urinvägar</i>		Njursvikt***, nedsatt njurfunktion, nefrolitiasis	Urolitiasis	Hematuri, azotemi
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>				Manlig infertilitet, erektil dysfunktion, gynekomasti
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>				Ödem, allmän sjukdomskänsla, asteni
<i>Undersökningar</i>	Förhöjt sköldkörtelstimulerande hormon i blodet****, förhöjt blodkreatinin			

\* Mycket sällsynta rapporter av trombocytopeni, agranulocytos och aplastisk anemi har mottagits, särskilt hos individer med nedsatt njur- och/eller leverfunktion

\*\* Fotodermatit, fotosensitivitetsreaktion, allergisk kontaktdermatit, klåda och nässelfeber.

\*\*\* Inbegriper termerna: njursvikt, kronisk njursvikt och akut njursvikt.

\*\*\*\* Förekomsten av förhöjda nivåer av sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) i relevanta studier rapporterade inte någon effekt på värdena av fritt T4 eller hade TSH-värden som tydde på subklinisk hypotyreos.

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Renala händelser*

Duzallo, som innehåller lesinurad som aktiv substans, ger en ökad renal utsöndring av urinsyra, vilket kan leda till övergående ökning av serumkreatinin, njurrelaterade biverkningar och njursten (se avsnitt 5.1).

#### *Kardiovaskulär säkerhet*

Inga ökade incidenser av konstaterade allvarliga kardiovaskulära händelser observerades i de randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studierna med kombinationsbehandling (CLEAR1 och CLEAR2) (se avsnitt 5.1).

#### *Överkänslighet*

Sällsynta fall av överkänslighet (fotodermatit, fotosensitivitetsreaktion, allergisk dermatit, klåda och nässelfeber) har rapporterats med lesinurad under det kliniska programmet. Inget av dessa fall var allvarliga eller krävde inläggning på sjukhus.

#### *Immunsystemet*

Överkänslighetsreaktioner kan visa sig som feber, hudreaktioner, frossa och artralgi.

En fördröjd överkänslighetsreaktion som drabbar flera organ (så kallat överkänslighetssyndrom eller DRESS) med feber, hudutslag, vaskulit, lymfadenopati, pseudolymfom, artralgi, leukopeni, eosinofili, hepatosplenomegali, onormala leverfunktionstester samt ”vanishing bile duct syndrome” (intrahepatiska gallgångar förstörs och försvinner) kan förekomma i olika kombinationer. Även andra organ kan påverkas (t.ex. lever, lungor, njurar, pankreas, hjärtmuskulaturen och kolon). Om sådana reaktioner uppstår, vilket kan ske när som helst under behandlingen, ska behandlingen med Duzallo avbrytas omedelbart och permanent.

Återinsättning bör inte ske hos patienter med överkänslighetssyndrom.

När generaliserade överkänslighetsreaktioner har uppstått har njur- och/eller leversjukdom vanligtvis förekommit, i synnerhet då utgången varit dödlig.

#### *Hudreaktioner*

Hudreaktioner är de vanligaste reaktionerna och kan förekomma när som helst under behandlingen. De kan klia och vara makulopapulösa, ibland fjällande, ibland purpurfärgade och i sällsynta fall exfoliativa, som t.ex. SJS/TEN. Risken för SJS och TEN, eller andra allvarliga överkänslighetsreaktioner är störst under de första behandlingsveckorna. Återinsättning bör inte ske hos patienter med SJS/TEN.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

### 4.9 Överdoser

#### Lesinurad

Det finns ingen specifik behandling i händelse av en överdosering, och symptomen på överdosering har inte fastställts.

#### Allopurinol

Baserat på litteratur och efter intag av en engångsdos på 20 g allopurinol förekom symptom såsom illamående, kräkningar, diarré och yrsel hos en patient. Hos en annan patient orsakade intag av 22,5 g allopurinol inga biverkningar. Det finns ingen specifik känd antidot.

Vid misstänkt överdosering ska patienterna behandlas med symptomatisk och understödjande vård, inklusive adekvat vätsketillförsel. Särskilt vid samtidig administrering av azatioprin eller 6-merkaptopurin är åtgärder som minskar absorption eller ökar eliminering, såsom hemodialys indicerade (hemodialys kan övervägas hos patienter med kraftigt nedsatt njur- eller leverfunktion).

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Giktmedel, medel som hämmar produktionen av urinsyra.

ATC-kod: M04AA01

#### Verkningsmekanism

Duzimo innehåller lesinurad och allopurinol, två antihyperurikemiska aktiva substanser med kompletterande verkningsmekanismer.

Lesinurad är en selektiv hämmare av återresorptionen av urinsyra och hämmar urinsyratransportören URAT1. URAT1 ansvarar för huvuddelen av återresorptionen av filtrerad urinsyra från tubuluslumen i njuren. Genom att hämma URAT1 ökar lesinurad utsöndringen av urinsyra och sänker därigenom serumurat (S-urat). Lesinurad hämmar också OAT4, en urinsyratransportör som är involverad i diuretikainducerad hyperurikemi.

När lesinurad kombineras med en xantinoxidashämmare ökas urinsyrautsöndringen samtidigt som urinsyraproduktionen minskar, vilket leder till en större sänkning av S-urat.

Allopurinol är en xantinoxidashämmare. Allopurinol och den huvudsakliga metaboliten oxipurinol sänker mängden urinsyra i plasma och urin genom att hämma xantinoxidas, enzymet som katalyserar oxidationen av hypoxantin till xantin, och xantin till urinsyra. Förutom att hämma purinkatabolismen hos vissa men inte alla patienter med hyperurikemi, hämmas den biosyntetiska nyproduktionen av puriner via en återkopplingshämmning av hypoxantin-guanin-fosforibosyltransferas. Andra metaboliter av allopurinol inkluderar allopurinol-ribosid och oxipurinol-7-ribosid.

### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av lesinurad 200 mg en gång dagligen studerades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska multicenterstudier på 812 vuxna patienter (11 % av dessa patienter var äldre,  $\geq 65$  år) med hyperurikemi och gikt, i kombination med allopurinol (CLEAR1 och CLEAR2). Alla studier pågick i 12 månader, och patienterna fick förebyggande behandling mot giktattacker i form av kolkicin eller NSAID under de första 5 månaderna av lesinuradbehandlingen.

#### *Duzallo till patienter med otillräckligt behandlingssvar*

Till CLEAR1 och CLEAR2 rekryterades patienter med gikt som stod på en stabil dos av allopurinol på minst 300 mg (eller 200 mg vid måttligt nedsatt njurfunktion), hade serumurätvärdet över 6,5 mg/dl och rapporterade minst 2 giktattacker under de senaste 12 månaderna. Totalt i de båda studierna hade 61 % av patienterna lindrigt eller måttligt nedsatt njurfunktion och 19 % hade tok vid baseline. Patienterna fortsatte sin allopurinolbehandling och randomiserades 1:1:1 till att få lesinurad 200 mg, lesinurad 400 mg eller placebo en gång dagligen.

Det primära effektmåttet i både CLEAR1 och CLEAR2 var andelen patienter som uppnådde en målnivå för serumurat på mindre än 6 mg/dl efter 6 månader. I båda studierna uppnådde signifikant fler patienter som behandlades med lesinurad 200 mg i kombination med allopurinol  $\geq 300$  mg/dag ( $\geq 200$  mg/dag hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion) målnivån för serumurat på mindre än 6 mg/dl efter 6 månader och efter 12 månader, jämfört med patienter som fick placebo i kombination med allopurinol (se tabell 3).

Stabiliteten hos det bestående svaret visades genom att en större andel av patienterna som behandlades med lesinurad 200 mg i kombination med allopurinol uppnådde målnivån för serumurat vid varje besök under 3 månader i följd (efter 4, 5 eller 6 månader), jämfört med patienter som behandlades med placebo i kombination med allopurinol (se tabell 3).

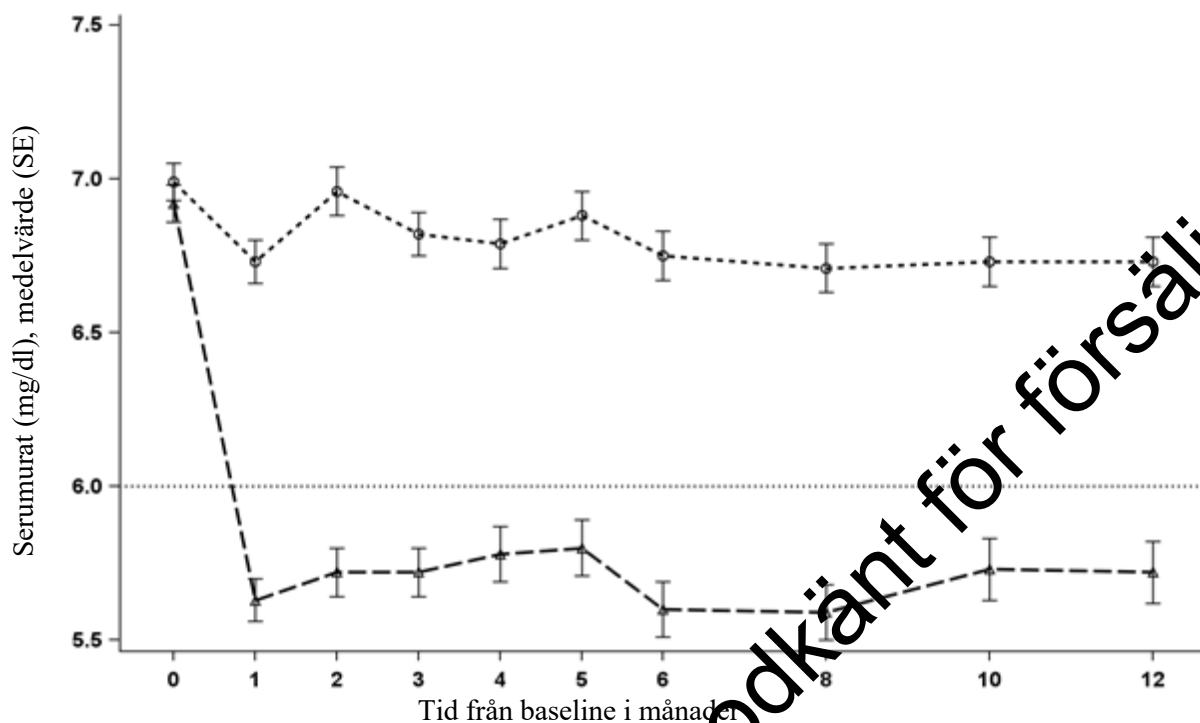
**Tabell 3** Andel patienter som uppnådde målnivån för serumurat (< 6 mg/dl) med lesinurad i kombination med allopurinol – poolade data från studierna CLEAR1 och CLEAR2

	Andel patienter som uppfyllde målnivån för serumurat (< 6,0 mg/dl) N (%)		Skillnad i andel (95 % KI)
Tidpunkt	Placebo + allopurinol N= 407	Lesinurad 200 mg + allopurinol N= 405	Lesinurad 200 mg jämfört med placebo
4, 5, 6 månader	48 (12 %)	155 (38 %)	0,26 (0,21; 0,32)
6 månader	104 (26 %)	222 (55 %)	0,29 (0,23; 0,36)
12 månader	105 (26 %)	203 (50 %)	0,24 (0,18; 0,31)

När lesinurad gavs som tillägg till allopurinol orsakade detta en sänkning av de genomsnittliga serumurätvärdena jämfört med placebo, vilken bibehölls på lång sikt hos de patienter som fortsatte med behandlingen (se figur 1).

Figur 1

Genomsnittliga serumuratsvärden i poolade kliniska studier med lesinurad i kombination med allopurinol hos patienter med otillräckligt svar (S-urat  $\geq 6$  mg/dl) med enbart allopurinol



**Behandlingsgrupp:** --o-- Placebo + allopurinol, —■— lesinurad 200 mg + allopurinol

I var och en av studierna uppnådde en större andel av de patienter som behandlades med lesinurad 200 mg i kombination med allopurinol jämfört med placebo i kombination med allopurinol ett serumurat på mindre än 5 mg/dl efter 6 månader (CLEAR1: 29 % jämfört med 10 %; CLEAR2: 35 % jämfört med 5 %).

#### Primärt effektmått hos patienter med nedsatt njurfunktion

I överensstämmelse med den totala populationen uppnådde 56 % av patienterna med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattad eGFR 30-89 ml/min) målnivåerna för serumurat vid månad 6 för lesinurad 200 mg jämfört med 29 % för placebo när det gavs som tillägg till allopurinol i doser mellan 200 mg och 900 mg.

#### Kliniska resultat – giktattacker som krävde behandling

Frekvenserna av giktattacker som krävde behandling var låg och jämförbar med placebo under de sista 6 månaderna i de randomiserade studierna (efter att den förebyggande behandlingen mot giktattacker hade satts in) med medianvärden på noll. I de långsiktiga okontrollerade förlängningsstudierna var förekomsten av giktattacker som krävde behandling ytterligare minskad hos de 60 % av patienterna som påbörjade förlängningsstudierna och fortsatte behandlingen med lesinurad 200 mg i kombination med allopurinol eller febuxostat i upp till ytterligare ett år.

#### Kliniska resultat – samtidig användning av tiazider

Varaktigt serumuratsänkning observerades hos patienter som fick tiaziddiuretika i placebokontrollerade kliniska studier i kombination med allopurinol.

### *Kliniska resultat – renala händelser*

I två 12-månaders placebokontrollerade prövningar med lesinurad i kombination med enbart allopurinol (placebo), förekom förhöjt serumkreatinin på mellan 1,5 och 2 gånger över baseline hos 4,4 % av patienterna som fick lesinurad 200 mg och hos 2,2 % hos de som fick placebo; förhöjt serumkreatinin på minst 2 gånger över baseline förekom hos 1,5 % av patienterna som fick lesinurad 200 mg och hos 0 % av de som fick placebo. Dessa serumkreatininhöjningar försvann i allmänhet, i de flesta fall utan behandlingsavbrott. Njurrelaterade biverkningar rapporterades hos patienter som behandlades med lesinurad 200 mg (4,9 %) jämfört med placebo (4,2 %) och ledde till utsättning av behandlingen hos 1,0 % för båda behandlingsgrupperna (se avsnitt 4.4).

Den mest förekommande njurrelaterade biverkningen var förhöjt blodkreatinin (3,7 % med lesinurad 200 mg jämfört med 2,2 % med placebo). Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion var förekomsten av njurrelaterade biverkningar likartad i alla behandlingsgrupper: Lesinurad 200 mg (13,4 %) och placebo (12,5 %). Allvarliga njurrelaterade biverkningar, t.ex. akut njursvikt och nedsatt njurfunktion, rapporterades hos patienter som behandlades placebo (0,2 %) men inte hos några patienter som fick lesinurad 200 mg.

Data från de långsiktiga förlängningsstudierna upp till 52 månader visade en njursäkerhetsprofil som var samstämmig med den som observerades i de placebokontrollerade studierna.

Patienter med anamnes på njursten tilläts att delta i 12-månadersstudierna av lesinurad i kombination med allopurinol. I dessa studier rapporterades njurstensbiverkningar (av vilka nefrolitiasis var den vanligast förekommande) hos patienter som behandlats med lesinurad 200 mg (0,5 %) och placebo (1,2 %).

### *Kliniska resultat – kardiovaskulär säkerhet*

I de randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska studierna med kombinationsbehandling var förekomsten av patienter med konstaterade allvarliga kardiovaskulära händelser (kardiovaskulär död, icke dödlig hjärtinfarkt eller icke dödlig stroke) per 100 patientårs exponering 0,60 (95 % konfidensintervall (KI) 0,15; 2,41) för placebo och 0,61 (95 % KI 0,15; 2,43) för lesinurad 200 mg vid samtidig användning med allopurinol (CLEAR1 and CLEAR2). Något orsakssamband med lesinurad har inte fastställts.

I samma prövningar hade alla patienter med en allvarlig kardiovaskulär händelse som behandlades med lesinurad 200 mg hjärtsvikt, stroke eller hjärtinfarkt i anamnesen. Post-hoc-analyser i en subgrupp patienter med hög kardiovaskulär risk vid baseline (definierad som transitorisk ischemisk attack, angina pectoris, hjärtsvikt, hjärtinfarkt, perifer vaskulär sjukdom och/eller stroke) visade att förekomsten av allvarliga kardiovaskulära händelser var 0/39 för placebo och 2/43 för lesinurad 200 mg.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Duzallo för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling och prevention av hyperurikemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

#### *Lesinurad*

Den absoluta biotillgängligheten för lesinurad är cirka 100 %. Lesinurad absorberas snabbt efter oral administrering. Administrering av Duzallo med en fettrik/kaloririk måltid påverkade inte AUC för lesinurad medan  $C_{max}$  reducerades med 46 % och  $T_{max}$  ökade från 2 till 4,5 timmar jämfört med administrering i fastande tillstånd.

I kliniska prövningar administrerades lesinurad tillsammans med föda, eftersom serumuratsänkningen förbättrades i icke-fastande tillstånd (se avsnitt 4.2).

Lesinurad administreras som en 50:50-blandning av lesinuradatropisomerer. Förhållandet mellan AUC(0-24) för atropisomer 1 och atropisomer 2 var 44:56 eftersom atropisomer 1 genomgår en mer

omfattande metabolism än atropisomer 2, vilket gör att atropisomer 1 har en lägre plasmaexponering än atropisomer 2.

#### *Allopurinol*

Allopurinol absorberas snabbt från magtarmkanalen och rapporteras ha en halveringstid i plasma på cirka en timme.

Administrering av Duzallo med en fettrik/kaloririk måltid påverkade inte AUC för allopurinol medan  $C_{max}$  reducerades med 18 % och  $T_{max}$  ökade från 1,25 till 3 timmar jämfört med administrering i fastande tillstånd. AUC och  $C_{max}$  för oxipurinol påverkades inte av föda.

#### Distribution

##### *Lesinurad*

Lesinurad binds i hög utsträckning (mer än 98 %) till plasmaproteiner, främst albumin. Plasmaproteinbindningen påverkas inte på något väsentligt sätt hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Den genomsnittliga distributionsvolymen vid steady state för lesinurad var cirka 20 l efter intravenös administrering. Genomsnittlig plasma/blodkvot för AUC och  $C_{max}$  för lesinurad var cirka 1,8, vilket tyder på att det inte i någon större utsträckning penetrerade in i celler. Fördelades till röda blodceller.

##### *Allopurinol*

Allopurinol binder i obetydlig grad till plasmaproteiner och därför förmodas inte variationer i proteinbindning ha någon signifikant effekt på clearance. Distributionsvolymen av allopurinol är cirka 1,6 liter/kg, vilket pekar på ett relativt omfattande upptag i vävnaderna. Vävnadskoncentrationerna av allopurinol har inte rapporterats för människa, men det är troligt att allopurinol och oxipurinol förekommer i högst koncentrationer i levern och tarmslemhinnan, där xantinoxidasaktiviteten är hög.

#### Metabolism

##### *Lesinurad*

Lesinurad genomgår oxidativ metabolism främst via cytokrom P450 2C9 (CYP2C9) till den intermediära metaboliten M3c (detekterades *in vivo*) och metaboliseras därefter av mikrosomalt epoxidhydrolas (mEH) till metabolit M4. CYP1A1, CYP2C19 och CYP3A bidrar minimalt i metabolismen av lesinurad. Atropisomer 1 metaboliseras i hög grad av CYP2C9 medan atropisomer 2 metaboliseras i minimal utsträckning av både CYP2C9 och CYP3A4. Det är inte känt att metaboliterna skulle bidra till lesinurads uratsänkande effekter.

##### *Allopurinol*

Allopurinols huvudsakliga metabolit är oxipurinol. Andra metaboliter av allopurinol inkluderar allopurinol-ribosid och oxipurinol-7-ribosid.

#### Eliminering

##### *Lesinurad*

Renal clearance är 25,6 ml/min (variationskoefficienten, CV= 56 %). Lesinurad är höggradigt proteinbundet och har hög renal clearance (jämfört med typisk human glomerulär filtrationshastighet), vilket tyder på att aktiv sekretion spelar en viktig roll för den renala utsöndringen av lesinurad. Inom 7 dagar efter en engångsdosering av radioaktivt märkt lesinurad återfanns 63 % av administrerad radioaktiv dos i urinen och 32 % av administrerade radioaktiv dos i faeces. Större delen av den radioaktivitet som återfanns i urinen (> 60 % av dosen) förekom under de första 24 timmarna. Oförändrat lesinurad i urinen stod för cirka 30 % av dosen. Elimineringshalveringstiden ( $t_{1/2}$ ) för lesinurad var cirka 5 timmar efter en engångsdos. Lesinurad ackumuleras inte efter upprepade doser.



### Allopurinol

Ungefär 20 % av intaget allopurinol utsöndras via faeces. Eliminering av allopurinol sker främst via metabolisk omvandling till oxipurinol med hjälp av xantinoxidas och aldehydoxidas och mindre än 10 % av den oförändrade aktiva substansen utsöndras i urinen. Allopurinol har en halveringstid i plasma på cirka 0,5 till 1,5 timmar.

Oxipurinol är en mindre potent hämmare av xantinoxidas än allopurinol men oxipurinols halveringstid i plasma är mycket längre. Den uppskattas vara mellan 13 och 30 timmar hos människa. Därför bibehålls effektiv hämning av xantinoxidas under en 24-timmarsperiod med en daglig engångsdos av allopurinol. Patienter med normal njurfunktion kommer gradvis att ackumulera oxipurinol till dess att en steady-state plasmakoncentration av oxipurinol uppnås. Sådana patienter som tar 300 mg allopurinol om dagen kommer i allmänhet ha en plasmakoncentration av oxipurinol på 5-10 mg/liter. Oxipurinol elimineras oförändrat i urinen men har lång elimineringshalveringstid eftersom det genomgår en tubulär resorption. Rapporterade halveringstider ligger på mellan 13,6 till 29 timmar. De stora skillnaderna i dessa värden kan förklaras av variationer i studiedesign och/eller kreatininclearance hos patienterna.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Efter upprepad dosering av lesinurad en gång dagligen fanns det inga tecken på dosberoende förändringar av farmakokinetiska egenskaper och dosproportionaliteten bevarades.

### In vitro-utvärdering av interaktioner

Lesinurad metaboliseras huvudsakligen av CYP2C9 och mEH, och i mindre grad av CYP1A1, CYP2C19 och CYP3A. *In vitro* är lesinurad en hämmare av CYP2C8, men inte av CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 och mEH. Dessutom inducerar lesinurad CYP2B6 och CYP3A *in vitro* via konstitutiv androstanreceptor (CAR)/pregnanreceptor (PXR). *In vivo* är lesinurad varken en hämmare eller inducerare av CYP2C9 och 2C8, utan en lindrig till måttligt inducerare av CYP3A. CYP2B6 har inte studerats *in vivo*.

Lesinurad är ett substrat för OATP1B1, OAT1, OAT3 och OCT1. *In vitro* är lesinurad en hämmare av OATP1B1, OAT1, OAT3, OAT4 och OCT1 vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. Aktiviteten *in vivo* för OATP1B1, OAT1, OAT3 och OCT1 påverkades emellertid inte av lesinurad. Lesinurad är inte en hämmare av P-glykoprotein, BCRP, OATP1B3, MRP2, MRP4, OCT2, MATE1, MATE2-K och BSEP *in vitro*.

### Särskilda patientgrupper

#### Nedsatt njurfunktion

##### Lesinurad

I den populationfarmakokinetiska analysen av kliniska data från giktpatienter som behandlades i upp till 12 månader uppskattades ökningarna av lesinuradexponeringen på cirka 12 %, 31 % och 65 % hos patienter med lindrigt, måttligt och kraftigt nedsatt njurfunktion, jämfört med patienter med normal njurfunktion.

Efter administrering av en engångsdos lesinurad till personer med nedsatt njurfunktion jämfört med personer med normal njurfunktion var  $C_{max}$  och AUC för lesinurad 36 % respektive 30 % högre (200 mg) hos patienter med lindrigt nedsatt njurfunktion (uppskattad CrCL 60-89 ml/min), 20 % respektive 73 % högre (200 mg) och 3 % respektive 50 % högre (400 mg) hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (uppskattad CrCL 30-59 ml/min) och 13 % högre respektive 113 % högre (400 mg) hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion (uppskattad CrCL < 30 ml/min).

#### Allopurinol

Clearance för allopurinol och oxipurinol är kraftigt reducerad hos patienter med försämrad njurfunktion vilket leder till högre plasmanivåer vid långvarig behandling. Patienter med nedsatt njurfunktion med kreatininclearance mellan 10 och 20 ml/min hade plasmakoncentrationer av oxipurinol på cirka 30 mg/liter efter långtidsbehandling med 300 mg allopurinol per dag. Detta är

ungefär den koncentration som skulle uppnås med doser på 600 mg per dag vid normal njurfunktion. Därför är det nödvändigt att reducera dosen allopurinol hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Efter administrering av en engångsdos av lesinurad på 400 mg till patienter med lindrigt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion var  $C_{max}$  för lesinurad jämförbar med vad som gällde för personer med normal leverfunktion och AUC för lesinurad var 7 % respektive 33 % högre. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C).

#### *Långsamma CYP2C9-metaboliserare*

Cirka hälften av en oral dos lesinurad elimineras via CYP2C9-metabolism. Effekten av CYP2C9-genotypen på lesinurads farmakokinetik studerades hos 8 friska försökspersoner och 59 patienter med gikt efter daglig dosering av lesinurad i intervallet 200-600 mg i närvaro eller frånvaro av en xantinoxidashämmare. Vid dosen på 400 mg, jämfört med snabba CYP2C9-metaboliserare (CYP2C9 \*1/\*1 [N= 41]) såg man ökade lesinuradexponeringar hos intermediära CYP2C9-metaboliserare (CYP2C9 \*1/\*3 [N= 4], cirka 22 % ökning av AUC) och hos långsamma CYP2C9-metaboliserare (CYP2C9 \*3/\*3 [N= 1], cirka 111 % ökning av AUC) tillsammans med högre renal utsöndring av lesinurad. De individuella värdena låg dock gott och väl inom det intervall som observerades hos snabba metaboliserare.

Patienter som man vet är eller som misstänks vara långsamma CYP2C9-metaboliserare baserat på tidigare anamnes eller erfarenhet av andra CYP2C9-substrat ska användas Duzallo med försiktighet (se avsnitt 4.4).

#### *Andra särskilda patientgrupper*

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys har ålder, kön, ras och etnicitet inte någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för lesinurad. Baserat på simuleringar av farmakokinetiska modeller förutses att patienter med måttligt nedsatt njurfunktion och reducerad CYP2C9-aktivitet (samtidig administrering av en CYP2C9-hämmare eller en långsam CYP2C9-metaboliserare) får en ökning av AUC på cirka 200 % jämfört med normal njurfunktion och opåverkad CYP2C9-aktivitet.

#### *Farmakokinetik hos äldre patienter*

Allopurinols kinetik förväntas inte förändras förutom vid försämrad njurfunktion (se avsnitt 5.2 Nedsatt njurfunktion).

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

#### Lesinurad

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktions effekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

#### Allopurinol

En djurförsök resulterade i långtidsanvändning av höga doser allopurinol i att xantinutfällningar bildades, vilket ledde till förändringar i urinvägarna.

Inga belägg för mutagen eller karcinogen potential har visats i hittills genomförda *in vitro*- och *in vivo*-studier.

En studie på möss som fick intraperitoneala doser på 50 eller 100 mg/kg på dag 10 eller 13 av dräktigheten resulterade i abnormaliteter hos fostren. I en liknande studie på råttor som fick 120 mg/kg på dag 12 av dräktigheten observerades emellertid inga abnormaliteter.

Omfattande studier med höga doser peroralt allopurinol hos möss upp till 100 mg/kg/dag, råttor upp till 200 mg/kg/dag och kaniner upp till 150 mg/kg/dag under dag 8 till 16 av dräktigheten visade inga teratogena effekter.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettkärna

Hydroxiypropylcellulosa  
Mikrokristallin cellulosa  
Laktosmonohydrat  
Krospovidon  
Magnesiumstearat

#### Tablettdragering

Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Triacetin  
Gul järnoxid (E172)  
Röd järnoxid (E172)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

### 6.3 Hållbarhet

3 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ogenomskinligt lästerv (PVC/PVdC/aluminium).  
Förpackningar med 10, 30 eller 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

## BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLAPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMIDLET

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Tyskland

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

A. MÄRKNING



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Duzallo 200 mg/200 mg filmdragerade tabletter  
allopurinol/lesinurad

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg allopurinol och 200 mg lesinurad

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

duzallo 200 mg/200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Duzallo 200 mg/200 mg filmdragerade tabletter  
allopurinol/lesinurad

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Grünenthal GmbH

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Duzallo 300 mg/200 mg filmdragerade tabletter  
allopurinol/lesinurad

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 300 mg allopurinol och 200 mg lesinurad

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
100 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn och räckhåll för barn.

**7. ÖVriga SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

duzallo 300 mg/200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING - TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING - I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Duzallo 300 mg/200 mg filmdragerade tabletter  
allopurinol/lesinurad

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Grünenthal GmbH

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

**Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning**

**B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till patienten

### Duzallo 200 mg/200 mg filmdragerade tabletter allopurinol/lesinurad

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Duzallo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Duzallo
3. Hur du tar Duzallo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Duzallo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Duzallo är och vad det används för

Duzallo innehåller de aktiva substanserna allopurinol och lesinurad och används för att behandla gikt hos vuxna patienter om gikten inte kan kontrolleras med enbart allopurinol. Gikt är en typ av ledinflammation som orsakas av en ansamling av urinsyrakristaller runt lederna. Genom att sänka mängden urinsyra i blodet stoppar Duzallo denna ansamling och kan förhindra ytterligare skador på lederna.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Duzallo

**Ta inte Duzallo om**

- om du är allergisk mot allopurinol, lesinurad eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har tumörlyssyndrom – en snabb nedbrytning av cancerceller som kan ge höga halter av urinsyra
- om du har Lesch-Nyhans syndrom – en sällsynt ärftlig sjukdom som börjar i barndomen och som gör att det finns för mycket urinsyra i blodet
- om dina njurar fungerar mycket dåligt eller om du har terminal njursvikt (när njurarna inte längre fungerar tillräckligt bra för att uppfylla kroppens behov)
- om du har fått ett njurtransplantat
- om du behandlas med dialys.

#### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Duzallo om:

- du har eller har haft hjärtsvikt eller andra hjärtproblem
- om gikten förvärras.



Vissa människor kan få fler giktattacker (plötslig eller svår smärta och svullnad i en led, som också kallas skov) när de börjar använda Duzallo och under de första veckorna eller månaderna av behandlingen. Om det händer ska du fortsätta att ta Duzallo och tala med läkare eller apotekspersonal. Läkemedlet har fortfarande en urinsyrasänkande effekt. Med tiden kommer giktattackerna mer sällan om du fortsätter att ta Duzallo enligt läkarens anvisningar. Din läkare kanske ger dig andra läkemedel för att förebygga eller behandla symtom på akuta giktattacker och kommer att tala om för dig hur länge du ska ta dessa andra läkemedel.

- om du har sköldkörtelrubbingar

#### Utslag och symtom i huden

Allvarliga hudutslag (överkänslighetssyndrom, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys) har förekommit hos patienter som tagit allopurinol. Utslagen kan omfatta sår i mun, hals, näsa, könsorgan samt ögoninflammation (röda och svullna ögon). Dessa allvarliga hudutslag föregås ofta av influensaliknande symtom som feber, huvudvärk, ont i kroppen. Utslagen kan täcka stora delar av kroppen med blåsor och hudavflagning. Dessa allvarliga hudreaktioner kan vara vanligare hos:

- personer med hankinesiskt, thailändskt eller koreanskt ursprung
- personer som har problem med njurarna och tar detta läkemedel tillsammans med diuretika (läkemedel som ökar urinproduktionen)

Om du får hudutslag eller tecken på dessa hudreaktioner **ska du genast sluta ta detta läkemedel, och omedelbart kontakta läkare.**

#### Njurproblem

Duzallo kan orsaka allvarliga njurproblem (se avsnitt 4). Din läkare kommer att kontrollera hur bra dina njurar fungerar före och under behandlingen med Duzallo. Din läkare kan överväga att avbryta behandlingen med Duzallo om dina blodprover tyder på förändringar i njurfunktionen eller om du får symtom på njurproblem. Eventuellt säger din läkare till dig att börja med Duzallo igen när njurfunktionen har förbättrats.

#### **Barn och ungdomar**

Duzallo rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

#### **Andra läkemedel och Duzallo**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Anledningen till detta är att Duzallo kan påverka funktionen hos vissa andra läkemedel. En del andra läkemedel kan också påverka hur Duzallo fungerar.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande:

- acetylsalicylsyra – för att lindra feber och smärta – i doser över 325 mg om dagen
- läkemedel för att behandla högt blodtryck, t.ex. ACE-hämmare, vätskedrivande medel (diuretika, läkemedel som ökar urinproduktionen) och kalciumblockerare t.ex. amlodipin
- läkemedel för att behandla högt kolesterol, t.ex. simvastatin
- flukonazol – för att behandla svampinfektioner
- amiodaron – för att behandla problem med hjärtrytmen
- valproinsyra, valpromid, fenytoin eller karbamazepin – för att förebygga epileptiska anfall, affektiva störningar och migrän
- bupropion – för att behandla depression eller för att hjälpa dig att sluta röka
- sildenafil – för att behandla erektionsproblem hos män
- preventivmedel – används för att förhindra graviditet, t.ex. p-piller, p-sprutor, p-plåster och p-stavar
- antikoagulationsmedel av kumarintyp – för att förhindra och behandla blodproppar
- antibiotika såsom ampicillin eller amoxicillin
- läkemedel för att behandla aids/HIV t.ex. didanosin, efavirenz
- klorpropamid, används för att behandla diabetes
- teofyllin, används för att behandla andningsproblem
- läkemedel som används för att hämma immunsvaret (immunsuppressiva läkemedel) t.ex. ciklosporin, azatioprin

- vidarabin, används för behandling av herpes eller vattkoppor
- cytostatika (t.ex. cyklofosamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylerande medel, merkaptopurin) används för att behandla cancer eller reumatiska sjukdomar
- aluminiumhydroxid, används för att behandla halsbränna och sura uppstötningar (det bör gå minst 3 timmar mellan intag av dessa båda läkemedel)

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker) ska du tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Duzallo.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Duzallo bör undvikas under graviditet. Rådfråga läkaren.

Duzallo rekommenderas inte under amning eftersom allopurinol passerar över i bröstmjök.

Hormonella preventivmedel (detta inkluderar p-piller, p-sprutor, p-plåster och p-stavar) är eventuellt inte tillförlitliga när Duzallo tas samtidigt. Alternativa preventivmetoder bör övervägas. Rådfråga läkaren.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Duzallo kan få dig att känna dig sömrig, yr eller ostadig. Om detta gäller dig ska du inte köra bil eller använda maskiner.

### **Duzallo innehåller laktos**

Duzallo-tabletter innehåller laktos (en sorts socker). Om du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

## **3. Hur du tar Duzallo**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Styrkan på Duzallo väljs baserat på dosen allopurinol som redan tas som enskild(a) tablett(er) och fastställs av läkaren. Läkaren kommer att tala om för dig om ytterligare dos av allopurinol fortfarande behövs.

Duzallo är en tablett som ska tas genom munnen. Rekommenderad dos är 1 tablett en gång dagligen, på morgonen.

Ta inte mer än 1 tablett om dagen.

Svälj tablettens hel med vatten efter frukost på morgonen. Drick riklig mängd vatten under dagen för att minska risken för njursten.

### **Om du har tagit för stor mängd av Duzallo**

Om du har tagit för stor mängd av detta läkemedel ska du tala med en läkare eller åka till närmaste sjukhus. Du kan må illa, kräkas, känna dig yr eller få diarré.

### **Om du har glömt att ta Duzallo**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Vänta och ta nästa dos Duzallo nästa morgon.

### **Om du slutar att ta Duzallo**

Sluta inte att ta Duzallo utan att först tala med din läkare, även om du känner dig bättre. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

##### Allvarliga biverkningar

###### **Njurproblem**

Om du uppmärksammar någon av följande biverkningar ska du **sluta ta Duzallo och uppsöka en läkare omedelbart** eftersom de kan vara tecken på ett problem med dina njurar – du kan behöva akut medicinsk vård.

Tecken kan innefatta:

*Mindre vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare*

- smärta i sidan (nedanför revbenen och ovanför höftbenet),
- illamående,
- kräkningar,
- förändringar i hur du kissar eller svårigheter att kissa,
- trötthet, sjukdomskänsla eller aptitlöshet.

###### **Överkänslighet**

Om får en överkänslighetsreaktion (allergisk reaktion), **sluta ta Duzallo och uppsök genast läkare.**

Tecken kan innefatta:

*Mindre vanliga – kan förekomma hos mindre än 1 av 100 användare*

- fjällande hud, varbölder eller såriga läppar och mun
- mycket sällsynta symtom kan innefatta plötslig pipande andning, hjärtklappning eller tryck över bröstet och kollaps.
- feber, hudutslag, ledvärk och onormala blod- och levervärden (detta kan vara tecken på en överkänslighetsreaktion som drabbar flera organ)

*Sällsynta – kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare*

- potentiellt livshotande hudutslag (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys) som till en början uppträder som rödaktiga prickar eller runda fläckar ofta med centrerade blåsor på bålen. Ytterligare tecken att vara medveten om inkluderar:
  - o sår i mun, hals, näsa, könsgången samt ögoninflammation (röda och svullna ögon)
  - o omfattande blåsor eller fjällning i huden
  - o influensaliknande symtom

*Mycket sällsynta – kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare*

- svullnad i läppar, tunga, ansikte, hals, svälj- eller andningssvårigheter eller röda, upphöjda kliande hud-/nässhudutslag (angioödem)
- Duzallo kan påverka blodet, vilket kan göra att du får blåmärken lättare än vanligt eller att du får ont i halsen eller andra tecken på en infektion. Dessa effekter uppträder vanligtvis hos patienter med lever- eller njurproblem (agranulocytos).

##### Andra biverkningar

*Vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare*

- förhöjda nivåer sköldkörtelhormon i blodet
- influensa
- huvudvärk
- blodprover som visar förhöjt kreatinin (vilket kan vara ett tecken på njurproblem)
- halsbränna (sura uppstötningar)
- hudutslag

*Mindre vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare*

- njursten
- försämrad njurfunktion

- hudreaktioner, inklusive rodnad, klåda i huden, upphöjda utslag (nässelutslag) och hudutslag vid solexponering
- uttorkning (förlust av alltför mycket vätska från kroppen)
- illamående eller kräkningar
- diarré
- onormala levervärden.

*Sällsynta – kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare*

- leversjukdom (hepatit).

*Mycket sällsynta - kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare*

- bröstsmärta, långsamma hjärtslag, högt blodtryck eller låg puls
- blodkräkning (återkommande hematemes), fetthaltig avföring (steatorré),
- inflammation i munnens slemhinnor (stomatit), förändrad avföringsfrekvens (förändrade tarmrörelser)
- håravfall eller -missfärgning
- onormal glukosmetabolism (diabetes, din läkare kan vilja mäta din blodsockernivå för att kontrollera om detta sker)
- förhöjda kolesterolnivåer i blodet (hyperlipidemi)
- depression
- koma
- svaghet, domningar, ostadighet, oförmåga att röra musklerna (förlamning) eller förlorat medvetande
- okontrollerade muskelrörelser (ataxi)
- stickande, kittlande eller brännande känsla i huden (parestes)
- huvudvärk, yrsel, sömnlighet eller synstörningar
- grumliga ögon (katarakt)
- smakförändringar
- blod i urinen (hematuri),
- manlig infertilitet eller erektil dysfunktion
- förstörade bröstkörtlar, hos både män och kvinnor
- vätskeansamling som leder till svullnad (ödem) särskilt i fotlederna
- muskelvärk,
- smärtsam varböld i huden,
- skada på nerverna vilket kan orsaka domningar, smärta och svaghet.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

### **5. Inga Duzallo ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller blisterfolien efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är allopurinol och lesinurad.

Varje Duzallo 200 mg/200 mg filmdragerad tablett innehåller 200 mg allopurinol och 200 mg lesinurad.

Övriga innehållsämnen är:

- tabletkärna: hydroxipropylcellulosa, mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat, krospovidon, magnesiumstearat
- filmdragering: hypromellos, titandioxid (E171), triacetin, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172)

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Duzallo 200 mg/200 mg filmdragerade tabletter är ljusrosa, ovala tabletter präglade med "LFS200" och "ALO200" på den ena sidan.

Duzallo 200 mg/200 mg tabletter finns tillgängliga i blisterförpackningar med 10, 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Tyskland

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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](mailto: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](mailto: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](mailto:service@grunenthal.com)

**Nederland**

Grünenthal B.V.  
De Corridor 21K  
NL-3621 ZA Breukelen  
Tel: + 31 (0)30 6046370  
[info.nl@grunenthal.com](mailto: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  
Tel.: + 49 241 569-0

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

**France**

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

**Hrvatska**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Ireland**

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

**Ísland**

Grünenthal GmbH  
Sími: + 49 241 569-0

**Italia**

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

**Κύπρος**

Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

**Latvija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Portugal**

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

**România**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenská republika**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Suomi/Finland**

Grünenthal GmbH  
Pub 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](mailto:medicalinformationuk@grunenthal.com)

Denna bipackedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Bipacksedel: Information till patienten

### Duzallo 300 mg/200 mg filmdragerade tabletter allopurinol/lesinurad

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Duzallo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Duzallo
3. Hur du tar Duzallo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Duzallo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Duzallo är och vad det används för

Duzallo innehåller de aktiva substanserna allopurinol och lesinurad och används för att behandla gikt hos vuxna patienter om gikten inte kan kontrolleras med enbart allopurinol. Gikt är en typ av ledinflammation som orsakas av en ansamling av urinsyrakristaller runt lederna. Genom att sänka mängden urinsyra i blodet stoppar Duzallo denna ansamling och kan förhindra ytterligare skador på lederna.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Duzallo

##### Ta inte Duzallo:

- om du är allergisk mot allopurinol, lesinurad eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du har tumörlyssyndrom – en snabb nedbrytning av cancerceller som kan ge höga halter av urinsyra
- om du har Lesch-Nyhans syndrom – en sällsynt ärftlig sjukdom som börjar i barndomen och som gör att det finns för mycket urinsyra i blodet
- om dina njurar fungerar mycket dåligt eller om du har terminal njursvikt (när njurarna inte längre fungerar tillräckligt bra för att uppfylla kroppens behov)
- om du har fått ett njurtransplantat
- om du behandlas med dialys.

##### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Duzallo om:

- du har eller har haft hjärtsvikt eller andra hjärtproblem
- om gikten förvärras.



Vissa människor kan få fler giktattacker (plötslig eller svår smärta och svullnad i en led, som också kallas skov) när de börjar använda Duzallo och under de första veckorna eller månaderna av behandlingen. Om det händer ska du fortsätta att ta Duzallo och tala med läkare eller apotekspersonal. Läkemedlet har fortfarande en urinsyrasänkande effekt. Med tiden kommer giktattackerna mer sällan om du fortsätter att ta Duzallo enligt läkarens anvisningar. Din läkare kanske ger dig andra läkemedel för att förebygga eller behandla symtom på akuta giktattacker och kommer att tala om för dig hur länge du ska ta dessa andra läkemedel.

- om du har sköldkörtelrubbingar

#### Utslag och symtom i huden

Allvarliga hudutslag (överkänslighetssyndrom, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys) har förekommit hos patienter som tagit allopurinol. Utslagen kan omfatta sår i mun, hals, näsa, könsorgan samt ögoninflammation (röda och svullna ögon). Dessa allvarliga hudutslag föregås ofta av influensaliknande symtom som feber, huvudvärk, ont i kroppen. Utslagen kan täcka stora delar av kroppen med blåsor och hudavflaging. Dessa allvarliga hudreaktioner kan vara vanligare hos:

- personer med hankinesiskt, thailändskt eller koreanskt ursprung
- personer som har problem med njurarna och tar detta läkemedel tillsammans med diuretika (läkemedel som ökar urinproduktionen)

Om du får hudutslag eller tecken på dessa hudreaktioner **ska du genast sluta ta detta läkemedel, och omedelbart kontakta läkare.**

#### Njurproblem

Duzallo kan orsaka allvarliga njurproblem (se avsnitt 4). Din läkare kommer att kontrollera hur bra dina njurar fungerar före och under behandlingen med Duzallo. Din läkare kan överväga att avbryta behandlingen med Duzallo om dina blodprover tyder på förändringar i njurfunktionen eller om du får symtom på njurproblem. Eventuellt säger din läkare till dig att börja med Duzallo igen när njurfunktionen har förbättrats.

#### **Barn och ungdomar**

Duzallo rekommenderas inte till barn och ungdomar under 18 år.

#### **Andra läkemedel och Duzallo**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Anledningen till detta är att Duzallo kan påverka funktionen hos vissa andra läkemedel. En del andra läkemedel kan också påverka hur Duzallo fungerar.

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande:

- acetylsalicylsyra – för att lindra feber och smärta – i doser över 325 mg om dagen
- läkemedel för att behandla högt blodtryck, t.ex. ACE-hämmare, vätskedrivande medel (diuretika, läkemedel som ökar urinproduktionen) och kalciumblockerare t.ex. amlodipin
- läkemedel för att behandla högt kolesterol, t.ex. simvastatin
- flukonazol – för att behandla svampinfektioner
- amiodaron – för att behandla problem med hjärtrytmen
- valproinsyra, valpromid, fenytoin eller karbamazepin – för att förebygga epileptiska anfall, affektiva störningar och migrän
- bupropion – för att behandla depression eller för att hjälpa dig att sluta röka
- sildenafil – för att behandla erektionsproblem hos män
- preventivmedel – används för att förhindra graviditet, t.ex. p-piller, p-sprutor, p-plåster och p-stavar
- antikoagulationsmedel av kumarintyp – för att förhindra och behandla blodproppar
- antibiotika såsom ampicillin eller amoxicillin
- läkemedel för att behandla aids/HIV t.ex. didanosin, efavirenz
- klorpropamid, används för att behandla diabetes
- teofyllin, används för att behandla andningsproblem
- läkemedel som används för att hämma immunsvaret (immunsuppressiva läkemedel) t.ex. ciklosporin, azatioprin

- vidarabin, används för behandling av herpes eller vattkoppor
- cytostatika (t.ex. cyklofosfamid, doxorubicin, bleomycin, prokarbazin, alkylerande medel, merkaptopurin) används för att behandla cancer eller reumatiska sjukdomar
- aluminiumhydroxid, används för att behandla halsbränna och sura uppstötningar (det bör gå minst 3 timmar mellan intag av dessa båda läkemedel)

Om något av ovanstående stämmer in på dig (eller om du är osäker) ska du tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Duzallo.

### **Graviditet och amning**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Duzallo bör undvikas under graviditet. Rådfråga läkaren.

Duzallo rekommenderas inte under amning eftersom allopurinol passerar över i bröstmjölk.

Hormonella preventivmedel (detta inkluderar p-piller, p-sprutor, p-plåster och p-stavar) är eventuellt inte tillförlitliga när Duzallo tas samtidigt. Alternativa preventivmetoder bör övervägas. Rådfråga läkaren.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Duzallo kan få dig att känna dig sömrig, yr eller ostadig. Om detta gäller dig ska du inte köra bil eller använda maskiner.

### **Duzallo innehåller laktos**

Duzallo-tabletter innehåller laktos (en sorts socker). Om du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

## **3. Hur du tar Duzallo**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Styrkan på Duzallo väljs baserat på dosen allopurinol som redan tas som enskild(a) tablett(er) och fastställs av läkaren. Läkaren kommer att tala om för dig om ytterligare dos av allopurinol fortfarande behövs.

Duzallo är en tablett som ska tas genom munnen. Rekommenderad dos är 1 tablett en gång dagligen, på morgonen.

Ta inte mer än 1 tablett om dagen.

Svälj tablettens hel med vatten efter frukost på morgonen. Drick riklig mängd vatten under dagen för att minska risken för njursten.

### **Om du har tagit för stor mängd av Duzallo**

Om du har tagit för stor mängd av detta läkemedel ska du tala med en läkare eller åka till närmaste sjukhus. Du kan må illa, kräkas, känna dig yr eller få diarré.

### **Om du har glömt att ta Duzallo**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Vänta och ta nästa dos Duzallo nästa morgon.

### **Om du slutar att ta Duzallo**

Sluta inte att ta Duzallo utan att först tala med din läkare, även om du känner dig bättre. Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

##### Allvarliga biverkningar

###### **Njurproblem**

Om du uppmärksammar någon av följande biverkningar ska du **sluta ta Duzallo och uppsöka en läkare omedelbart** eftersom de kan vara tecken på ett problem med dina njurar – du kan behöva akut medicinsk vård.

Tecken kan innefatta:

*Mindre vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare*

- smärta i sidan (nedanför revbenen och ovanför höftbenet),
- illamående,
- kräkningar,
- förändringar i hur du kissar eller svårigheter att kissa,
- trötthet, sjukdomskänsla eller aptitlöshet.

###### **Överkänslighet**

Om får en överkänslighetsreaktion (allergisk reaktion), **sluta ta Duzallo och uppsök genast läkare.**

Tecken kan innefatta:

*Mindre vanliga – kan förekomma hos mindre än 1 av 100 användare*

- fjällande hud, varbölder eller såriga läppar och mun
- mycket sällsynta symtom kan innefatta plötslig pipande andning, hjärtklappning eller tryck över bröstet och kollaps.
- feber, hudutslag, ledvärk och onormala blod- och levervärden (detta kan vara tecken på en överkänslighetsreaktion som drabbar flera organ)

*Sällsynta – kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare*

- potentiellt livshotande hudutslag (Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys) som till en början uppträder som rödaktiga prickar eller runda fläckar ofta med centrerade blåsor på bålen. Ytterligare tecken att vara medveten om inkluderar:
  - o sår i mun, hals, näsa, könsgången samt ögoninflammation (röda och svullna ögon)
  - o omfattande blåsor eller fjällning i huden
  - o influensaliknande symtom

*Mycket sällsynta – kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare*

- svullnad i läppar, tunga, ansikte, hals, svälj- eller andningssvårigheter eller röda, upphöjda kliande hud-/nässhudutslag (angioödem)
- Duzallo kan påverka blodet, vilket kan göra att du får blåmärken lättare än vanligt eller att du får ont i halsen eller andra tecken på en infektion. Dessa effekter uppträder vanligtvis hos patienter med lever- eller njurproblem (agranulocytos).

##### Andra biverkningar

*Vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare*

- förhöjda nivåer sköldkörtelhormon i blodet
- influensa
- huvudvärk
- blodprover som visar förhöjt kreatinin (vilket kan vara ett tecken på njurproblem)
- halsbränna (sura uppstötningar)
- hudutslag

*Mindre vanliga – kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare*

- njursten
- försämrad njurfunktion

- hudreaktioner, inklusive rodnad, klåda i huden, upphöjda utslag (nässelutslag) och hudutslag vid solexponering
- uttorkning (förlust av alltför mycket vätska från kroppen)
- illamående eller kräkningar
- diarré
- onormala levervärden.

*Sällsynta – kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare*

- leversjukdom (hepatit).

*Mycket sällsynta - kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare*

- bröstsmärta, långsamma hjärtslag, högt blodtryck eller låg puls
- blodkräkning (återkommande hematemes), fetthaltig avföring (steatorré),
- inflammation i munnens slemhinnor (stomatit), förändrad avföringsfrekvens (förändrade tarmrörelser)
- håravfall eller -missfärgning
- onormal glukosmetabolism (diabetes, din äkare kan vilja mäta din blodsockernivå för att kontrollera om detta sker)
- förhöjda kolesterolnivåer i blodet (hyperlipidemi)
- depression
- koma
- svaghet, domningar, ostadighet, oförmåga att röra musklerna (förlamning) eller förlorat medvetande
- okontrollerade muskelrörelser (ataxi)
- stickande, kittlande eller brännande känsla i huden (parestes)
- huvudvärk, yrsel, sömnlighet eller synstörningar
- grumliga ögon (katarakt)
- smakförändringar
- blod i urinen (hematuri),
- manlig infertilitet eller erektil dysfunktion
- förstörade bröstkörtlar, hos både män och kvinnor
- vätskeansamling som leder till svullnad (ödem) särskilt i fotlederna
- muskelvärk,
- smärtsam varböld i huden,
- skada på nerverna vilket kan orsaka domningar, smärta och svaghet.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

### **5. Inga Duzallo ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen eller blisterfolien efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

De aktiva substanserna är allopurinol och lesinurad.

Varje Duzallo 300 mg/200 mg filmdragerad tablett innehåller 300 mg allopurinol och 200 mg lesinurad.

Övriga innehållsämnen är:

- tabletkärna: hydroxipropylcellulosa, mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat, krospovidon, magnesiumstearat
- filmdragering: hypromellos, titandioxid (E171), triacetin, gul järnoxid (E172), röd järnoxid (E172)

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Duzallo 300 mg/200 mg filmdragerade tabletter är orange och svagt brunaktiga ovala tabletter präglade med "LES200" och "ALO300" på den ena sidan.

Duzallo 300 mg/200 mg tabletter finns tillgängliga i blisterförpackningar med 10, 30 och 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Grünenthal GmbH  
Zieglerstraße 6  
52078 Aachen  
Tyskland

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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](mailto: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](mailto: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](mailto:service@grunenthal.com)

**Nederland**

Grünenthal B.V.  
De Corridor 21K  
NL-3621 ZA Breukelen  
Tel: + 31 (0)30 6046370  
[info.nl@grunenthal.com](mailto: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  
Tel.: + 49 241 569-0

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

Grünenthal GmbH  
Tel.: + 49 241 569-0

**France**

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

**Hrvatska**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Ireland**

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

**Ísland**

Grünenthal GmbH  
Sími: + 49 241 569-0

**Italia**

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

**Κύπρος**

Grünenthal GmbH  
Τηλ: + 49 241 569-0

**Latvija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Portugal**

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

**România**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenija**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Slovenská republika**

Grünenthal GmbH  
Tel: + 49 241 569-0

**Suomi/Finland**

Grünenthal GmbH  
Pub 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](mailto:medicalinformationuk@grunenthal.com)

Denna bipackedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.