

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Attrogy 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 250 mg διφλουνιζάλης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε δισκίο περιέχει 60 μικρογραμμάρια sunset yellow (E110).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ανοιχτό πορτοκαλί, σε σχήμα καψακίου, αμφίκυρτο επικαλυμμένο δισκίο, με χαραγμένη την ένδειξη «D250» στη μία πλευρά και χωρίς ένδειξη στην άλλη. Το δισκίο έχει πλάτος 6,35 mm και μήκος 14,29 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Attrogy ενδείκνυται για τη θεραπεία της κληρονομικής αμυλοείδωσης που προκαλείται από τρανσθυρετίνη (αμυλοείδωση hATTR) σε ενήλικες ασθενείς με πολυνευροπάθεια σταδίου 1 ή 2.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση της διφλουνιζάλης είναι ένα δισκίο των 250 mg χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα. Τα δισκία θα πρέπει κατά προτίμηση να λαμβάνονται μαζί με τροφή για τη μείωση του κινδύνου γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η διφλουνιζάλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς που είναι πιο επιρρεπείς σε ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) χωρίς σοβαρή νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια (βλ. παρακάτω και παραγράφους 4.3 και 4.4). Η θεραπεία θα πρέπει να επανεξετάζεται σε τακτά χρονικά διαστήματα και να διακόπτεται εάν δεν διαπιστωθεί κανένα όφελος ή εμφανιστεί δυσανεξία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Καθώς η διφλουνιζάλη και οι κύριοι μεταβολίτες της αποβάλλονται κυρίως από τους νεφρούς, ο χρόνος ημιζωής της παρατείνεται σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η διφλουνιζάλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ($GFR \leq 30$ ml/min) (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία Α ή Β κατά Child-Pugh). Η διφλουνιζάλη αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία C κατά Child-Pugh, βλ. παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει σχετική χρήση της διφλουνιζάλης στον παιδιατρικό πληθυσμό για την ένδειξη της αμυλοείδωσης hATTR.

Τρόπος χορήγησης

Συνιστάται τα δισκία να καταπίνονται ολόκληρα και να μην θρυμματίζονται ή μασώνται, λόγω της πικρής γεύσης τους. Στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιόξινα πρέπει να μεσολαβεί διάστημα 2 ωρών μεταξύ της λήψης διφλουνιζάλης και της λήψης αντιόξινων φαρμάκων.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Προηγούμενα οξέα ασθματικά επεισόδια, κνίδωση, ρινίτιδα ή αγγειοοίδημα που προκλήθηκαν από ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή άλλα ΜΣΑΦ, λόγω κινδύνου διασταυρούμενης αντίδρασης.

Ενεργός γαστρεντερική αιμορραγία.

Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4).

Σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ($GFR \leq 30$ ml/min) (βλ. παράγραφο 4.4).

Σοβαρή έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας (κατηγορία C κατά Child-Pugh, βλ. παράγραφο 4.4).

Χρήση κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης και σε θηλάζουσες μητέρες (βλ. παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ασθενείς που λαμβάνουν μακροχρόνια θεραπεία με ΜΣΑΦ, όπως η διφλουνιζάλη, πρέπει να παραμένουν υπό τακτική ιατρική επίβλεψη για την παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ανεπιθύμητες ενέργειες των ΜΣΑΦ, ιδιαίτερα στη γαστρεντερική αιμορραγία και τη διάτρηση, οι οποίες ενδέχεται να είναι θανατηφόρες. Δεν συνιστάται η παρατεταμένη χρήση ΜΣΑΦ στους εν λόγω ασθενείς. Στις περιπτώσεις που απαιτείται παρατεταμένη θεραπεία, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά.

Πρέπει να αποφεύγεται η ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των ειδικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 (βλ. παράγραφο 4.5).

Γαστρεντερικές επιδράσεις

Η διφλουνιζάλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ή έλκους. Σε ασθενείς με ενεργά πεπτικά έλκη, η έναρξη της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται μόνον εάν το δυνητικό όφελος της θεραπείας υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου ανεπιθύμητων ενεργειών.

Γαστρεντερική αιμορραγία, έλκος ή διάτρηση, που μπορούν να αποβούν μοιραία, έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών επεισοδίων. Για τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών, θα πρέπει να εξετάζεται η ανάγκη

στενής παρακολούθησης και χορήγησης της καθιερωμένης προφυλακτικής αγωγής, όπως οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, για τη μείωση του κινδύνου γαστρεντερικών επιδράσεων που προκαλούνται από ΜΣΑΦ.

Σε περίπτωση γαστρεντερικής αιμορραγίας ή εξέλκωσης, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

Επιδράσεις στο νεφρικό σύστημα

Έχουν υπάρξει αναφορές για οξεία διάμεση νεφρίτιδα με αιματοουρία, πρωτεϊνουρία και, περιστασιακά, νεφριτιδικό σύνδρομο σε ασθενείς που λαμβάνουν διφλουνιζάλη.

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ροή αίματος, όπου οι νεφρικές προσταγλανδίνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της νεφρικής αιμάτωσης, η χορήγηση ΜΣΑΦ ενδέχεται να επισπεύσει την εκδήλωση νεφρικής ανεπάρκειας αντιρρόπησης. Οι ασθενείς που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης αυτής της αντίδρασης είναι οι ασθενείς με νεφρική ή ηπατική δυσλειτουργία, σακχαρώδη διαβήτη, προχωρημένη ηλικία, εξωκυτταρική μείωση όγκου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σήψη ή ταυτόχρονη χρήση οποιουδήποτε νεφροτοξικού φαρμακευτικού προϊόντος. Τα ΜΣΑΦ πρέπει να χορηγούνται με προσοχή και η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται σε κάθε ασθενή που ενδέχεται να έχει ήπια ή μέτρια μειωμένη νεφρική εφεδρεία. Η διακοπή της θεραπείας με ΜΣΑΦ ακολουθείται συνήθως από επαναφορά στην κατάσταση προ της θεραπείας. Η διφλουνιζάλη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με αμυλοείδωση ATTR που πάσχουν από σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου και δεν πρέπει να χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.3).

Καθώς η διφλουνιζάλη και οι κύριοι συζευγμένοι μεταβολίτες της απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς, οι ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Καρδιαγγειακές και αγγειοεγκεφαλικές επιδράσεις

Απαιτείται κατάλληλη παρακολούθηση και παροχή συμβουλών για ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και/ή ήπιας έως μέτριας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς έχει αναφερθεί κατακράτηση υγρών και οίδημα σε συνδυασμό με θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Από τις κλινικές δοκιμές και τα επιδημιολογικά δεδομένα προκύπτει ότι η χρήση ορισμένων ΜΣΑΦ (ιδίως σε υψηλές δόσεις και στο πλαίσιο μακροχρόνιας θεραπείας) μπορεί να συνδέεται με μικρό αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αρτηριακών θρομβωτικών επεισοδίων (για παράδειγμα, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή εγκεφαλικό επεισόδιο). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ώστε να αποκλειστεί ένας τέτοιος κίνδυνος για τη διφλουνιζάλη.

Οι ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαγνωσμένη ισχαιμική καρδιακή νόσο, περιφερική αρτηριακή νόσο και/ή αγγειοεγκεφαλική νόσο θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με διφλουνιζάλη μόνο μετά από προσεκτική εξέταση. Παρόμοια προσοχή πρέπει να δίνεται πριν από την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδη διαβήτη, κάπνισμα, παρατεταμένο διάστημα QTc).

Λοιμώξεις

Η διφλουνιζάλη πρέπει να χρησιμοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή όταν υπάρχει λοίμωξη, καθώς μπορεί να καλύψει τα συνήθη σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης.

Λειτουργία των αιμοπεταλίων

Η διφλουνιζάλη είναι αναστολέας της λειτουργίας των αιμοπεταλίων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διφλουνιζάλη και ενδέχεται να επηρεαστούν αρνητικά από αλλαγές στη λειτουργία των αιμοπεταλίων, όπως οι ασθενείς με διαταραχές της πήξης ή οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα, πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Οφθαλμικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Λόγω των αναφορών ανεπιθύμητων οφθαλμικών ευρημάτων με τα ΜΣΑΦ, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 4.8, συνιστάται οι ασθενείς που εμφανίζουν οφθαλμικές ενοχλήσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με διφλουνιζάλη να υποβάλλονται σε οφθαλμολογικές αξιολογήσεις.

Τα ΜΣΑΦ επιδεινώνουν την αναπνευστική νόσο

Η διφλουνιζάλη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα ή με ιστορικό βρογχικού άσθματος. Έχει αναφερθεί ότι τα ΜΣΑΦ επιταχύνουν τον βρογχόσπασμο σε ορισμένους ασθενείς.

Ηπατικές επιδράσεις

Ένας ασθενής που λαμβάνει διφλουνιζάλη και εμφανίζει σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική νόσο, ή έχει μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας, θα πρέπει να αξιολογείται για ενδείξεις σοβαρότερων επιδράσεων στην ηπατική λειτουργία. Εάν οι μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας επιμεινούν ή επιδεινωθούν, εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα ηπατικής νόσου ή εάν προκύψουν συστηματικές εκδηλώσεις όπως ηωσινοφιλία ή εξάνθημα, η διφλουνιζάλη θα πρέπει να διακόπτεται.

Έκδοχα

Το Attrogy περιέχει την αζωχρωστική ουσία sunset yellow aluminium lake (E110), η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πρέπει να αποφεύγονται οι ακόλουθοι συνδυασμοί με τη διφλουνιζάλη:

Ακεταζολαμίδη

Στις αναφορές περιστατικών υποδηλώνεται αυξημένος κίνδυνος μεταβολικής οξέωσης όταν η ακεταζολαμίδη χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με παράγωγα σαλικυλικού οξέος. Πειραματικές μελέτες καταδεικνύουν ότι τα παράγωγα σαλικυλικού οξέος, όπως η διφλουνιζάλη, αυξάνουν την ελεύθερη φαρμακολογικά δραστική συγκέντρωση της ακεταζολαμίδης.

Αντιπηκτικά

Τα ΜΣΑΦ αναστέλλουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και έχει αποδειχθεί ότι παρατείνουν τον χρόνο αιμορραγίας σε ορισμένους ασθενείς. Οι ασθενείς που λαμβάνουν διφλουνιζάλη και πάσχουν από προϋπάρχουσες διαταραχές της πήξης ή λαμβάνουν ταυτόχρονη αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Αυτό ισχύει για όλες τις αντιπηκτικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των ανταγωνιστών της βιταμίνης K (π.χ. βαρφαρίνη), των ηπαρινών και των αντιπηκτικών άμεσης δράσης που χορηγούνται από το στόμα (DOAC, π.χ. ριβαροξαμπάνη). Ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης των από στόματος χορηγούμενων αντιπηκτικών.

Ινδομεθακίνη

Η διφλουνιζάλη μειώνει τη νεφρική κάθαρση και τη γλυκουρονιδίωση της ινδομεθακίνης, με αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση των επιπέδων ινδομεθακίνης στο πλάσμα.

Μεθοτρεξάτη

Η διφλουνιζάλη μπορεί να προκαλέσει νεφρική δυσλειτουργία με αποτέλεσμα τη μειωμένη απέκκριση της μεθοτρεξάτης. Η διφλουνιζάλη μπορεί επίσης να ανταγωνιστεί τους μεταφορείς φαρμάκων που είναι υπεύθυνοι για την απέκκριση της μεθοτρεξάτης (π.χ. OAT1 και OAT3).

Άλλα ΜΣΑΦ και ακετυλοσαλικυλικό οξύ

Η ταυτόχρονη χρήση διφλουνιζάλης και άλλων ΜΣΑΦ (συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2) δεν συνιστάται λόγω της αυξημένης πιθανότητας γαστρεντερικής τοξικότητας.

Κορτικοστεροειδή

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας και εξέλκωσης που σχετίζεται με τα ΜΣΑΦ αυξάνεται όταν χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με κορτικοστεροειδή.

Τακρόλιμους

Υπάρχει πιθανός αυξημένος κίνδυνος νεφροτοξικότητας όταν τα ΜΣΑΦ χορηγούνται σε συνδυασμό με τακρόλιμους.

Αντισταμοπεταλικοί παράγοντες και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI).

Όταν χορηγούνται ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας.

Συνδυασμοί που απαιτούν ειδική προφύλαξη ή προσαρμογή της δόσης:

Αντιόξινα

Η συγχορήγηση υδροξειδίου του αργιλίου μειώνει την απορρόφηση της διφλουνιζάλης. Τα φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να λαμβάνονται με μεσοδιάστημα 2 ωρών.

Κυκλοσπορίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση ΜΣΑΦ με κυκλοσπορίνη έχει συσχετιστεί με αύξηση της τοξικότητας που προκαλείται από την κυκλοσπορίνη, πιθανώς λόγω της μειωμένης σύνθεσης της νεφρικής προστακυκλίνης. Τα ΜΣΑΦ πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς που λαμβάνουν κυκλοσπορίνη και η νεφρική λειτουργία τους πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά.

Αντιυπερτασικά

Οι αντιυπερτασικές επιδράσεις ορισμένων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ΜΕΑ, των βήτα-αναστολέων και των διουρητικών, μπορεί να μειωθούν όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με ΜΣΑΦ. Γι' αυτό απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο προσθήκης ΜΣΑΦ στη θεραπευτική αγωγή ενός ασθενούς που λαμβάνει αντιυπερτασική θεραπεία.

Καρδιακές γλυκοσίδες

Έχει αναφερθεί αύξηση στη συγκέντρωση διγοξίνης στον ορό με την ταυτόχρονη χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος, ινδομεθακίνης και άλλων ΜΣΑΦ. Ως εκ τούτου, όταν ξεκινά ή διακόπτεται η ταυτόχρονη χορήγηση διγοξίνης και ΜΣΑΦ, τα επίπεδα διγοξίνης στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

Διουρητικά

Τα ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσουν τη δράση των διουρητικών. Τα διουρητικά μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο της νεφροτοξικότητας των ΜΣΑΦ.

Λίθιο

Η ταυτόχρονη χρήση ινδομεθακίνης με λίθιο είχε ως αποτέλεσμα την κλινικά σημαντική αύξηση του λιθίου στο πλάσμα και τη μείωση της νεφρικής κάθαρσης του λιθίου σε ψυχιατρικούς ασθενείς και σε φυσιολογικά άτομα με συγκεντρώσεις λιθίου σε σταθερή κατάσταση στο πλάσμα. Αυτή η επίδραση έχει αποδοθεί στην αναστολή της σύνθεσης της προσταγλανδίνης και υπάρχει πιθανότητα παρόμοιας δράσης με άλλα ΜΣΑΦ. Κατά συνέπεια, όταν χορηγούνται ταυτόχρονα ΜΣΑΦ και λίθιο, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά για τυχόν σημεία τοξικότητας του λιθίου. Επιπλέον, η

συχνότητα παρακολούθησης των συγκεντρώσεων λιθίου στον ορό θα πρέπει να αυξηθεί κατά την έναρξη της εν λόγω συνδυαστικής θεραπείας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Από την 20^η εβδομάδα της κύησης και μετά, η χρήση διφλουνιζάλης μπορεί να προκαλέσει ολιγάμνιο λόγω νεφρικής δυσλειτουργίας του εμβρύου. Αυτό μπορεί να συμβεί λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας και είναι συνήθως αναστρέψιμο με τη διακοπή της χορήγησης. Επιπλέον, υπήρξαν αναφορές για στένωση του αρτηριακού πόρου μετά τη θεραπεία κατά το δεύτερο τρίμηνο, οι περισσότερες από τις οποίες επιλύθηκαν μετά την παύση της θεραπείας. Ως εκ τούτου, κατά τη διάρκεια του πρώτου και του δεύτερου τριμήνου της κύησης, δεν θα πρέπει να χορηγείται διφλουνιζάλη εκτός εάν είναι σαφώς αναγκαίο. Εάν η θεραπεία με διφλουνιζάλη είναι αναγκαία, χρειάζεται προγεννητική παρακολούθηση του ολιγάμνιου και της στένωσης του αρτηριακού πόρου από την 20^η εβδομάδα κύησης μέχρι το τρίτο τρίμηνο της κύησης (εβδομάδα 28) όπου η διφλουνιζάλη αντενδείκνυται. Η χορήγηση της διφλουνιζάλης πρέπει να διακόπτεται εάν διαπιστωθεί ολιγάμνιο ή στένωση του αρτηριακού πόρου.

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς σύνθεσης προσταγλανδινών ενδέχεται να εκθέσουν το έμβρυο σε:

- καρδιοπνευμονική τοξικότητα (πρόωρη στένωση/σύγκλειση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση)·
- νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παραπάνω)·

τη μητέρα και το νεογνό, στο τέλος της κύησης, σε:

- πιθανή παράταση του χρόνου αιμορραγίας, μια αντισυσσωματική επίδραση που μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και σε πολύ χαμηλές δόσεις·
- αναστολή των συσπάσεων της μήτρας με αποτέλεσμα καθυστέρηση του τοκετού ή επιμήκυνση της κύησης.

Κατά συνέπεια, η διφλουνιζάλη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης (βλ. παράγραφο 4.3).

Θηλασμός

Η διφλουνιζάλη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα σε τέτοιο βαθμό ώστε ενδέχεται να εμφανιστούν επιδράσεις στο θηλάζον νεογνό/βρέφος. Η διφλουνιζάλη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια του θηλασμού (βλ. παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Η χρήση της διφλουνιζάλης μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα και δεν συνιστάται στις γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που αντιμετωπίζουν δυσκολίες στη σύλληψη ή υποβάλλονται σε εξετάσεις γονιμότητας, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της χορήγησης διφλουνιζάλης.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η διφλουνιζάλη αναμένεται να μην έχει καμία ή να έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι συχνότερες και σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν για τη διφλουνιζάλη είναι οι γαστρεντερικές.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατωτέρω ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και ανά συχνότητα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 1 Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Ιογενής γαστρεντερίτιδα		
Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος			Θρομβοπενία, ουδετεροπενία, ακοκκιοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος			Οξεία αναφυλακτική αντίδραση με βρογχόσπασμο, αγγειοοίδημα, αγγειίτιδα υπερευαισθησίας, σύνδρομο υπερευαισθησίας	
Ψυχιατρικές διαταραχές			Κατάθλιψη, ψευδαισθήσεις, νευρική κατάσταση, σύγχυση	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία, αϋπνία	Ίλιγγος, ζάλη, παραισθησία	
Διαταραχές του οφθαλμού		Οφθαλμική υπέρταση	Παροδικές διαταραχές της όρασης συμπεριλαμβανόμενης της θαμπής όρασης	
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου		Εμβοές		
Καρδιακές διαταραχές		Καρδιακή ανεπάρκεια	Αίσθημα παλμών, συγκοπή	
Αγγειακές διαταραχές		Υπέρταση		Αλλεργική αγγειίτιδα
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου			Δύσπνοια	Ρινίτιδα, άσθμα

Κατηγορία/Οργανικό σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες
Γαστρεντερικές διαταραχές	Δυσπεψία	Γαστρεντερικό άλγος, διάρροια, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, μετεωρισμός, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα και αιμορραγία γαστρεντερικού, γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος	Πεπτικό έλκος, ανορεξία, γαστρίτιδα, αιματέμεση, μέλαινα, ελκώδης στοματίτιδα, επιδείνωση της κολίτιδας και νόσος του Crohn	
Ηπατοχολικές διαταραχές			Ίκτερος ενίοτε με πυρετό, χολόσταση, διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, ηπατίτιδα	Αυξημένες τρανσαμινάσες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Εξάνθημα, εφίδρωση, δερματίτιδα, ερύθημα	Κνησμός, ξηροί βλεννογόνοι, στοματίτιδα, φωτοευαισθησία, κνίδωση, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση, αποφολιδωτική δερματίτιδα	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού			Μυϊκές κράμπες	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών		Νεφρική ανεπάρκεια, πρωτεϊνουρία	Δυσουρία, νεφρική δυσλειτουργία, διάμεση νεφρίτιδα, αιματουρία, νεφριτικό σύνδρομο	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης		Κόπωση, οίδημα, περιφερικό οίδημα, θωρακικό άλγος, πρόωρος κορεσμός,	Εξασθένηση, απώλεια όρεξης	
Διερευνήσεις		Θετική εξέταση για λανθάνουσα αιμορραγία, μειωμένος αιματοκρίτης		

Εμφανές σύνδρομο υπερευαισθησίας έχει αναφερθεί σε λίγους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με διφλουνιζάλη. Το σύνδρομο αυτό εκδηλώνεται με τα ακόλουθα συμπτώματα: πυρετός, ρίγη, δερματικές αντιδράσεις διαφορετικής βαρύτητας, αλλαγές στην ηπατική λειτουργία, ίκτερος, λευκοπενία, θρομβοπενία, ηωσινοφιλία, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη, νεφρική δυσλειτουργία, αδενίτιδα, αρθραλγία, μυαλγία, αρθρίτιδα, ανορεξία, αποπροσανατολισμός.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Τα συνηθέστερα σημεία και συμπτώματα που παρατηρούνται με την υπερδοσολογία είναι υπνηλία, ζάλη, έμετος, ναυτία, επιγαστρικό άλγος, γαστρεντερική αιμορραγία, διάρροια, υπεραερισμός, ταχυκαρδία, εφίδρωση, εμβοές, αποπροσανατολισμός, εμβροντησία, διέγερση και κώμα. Επίσης, έχει αναφερθεί μειωμένη παραγωγή ούρων και καρδιοαναπνευστική ανακοπή. Η χαμηλότερη δόση μονοθεραπείας με διφλουνιζάλη με την οποία αναφέρθηκε θάνατος ήταν τα 15 g. Έχει αναφερθεί επίσης θάνατος από υπερδοσολογία μεικτού φαρμάκου που περιείχε 7,5 g διφλουνιζάλης.

Σε περίπτωση πρόσφατης υπερδοσολογίας, το στομάχι πρέπει να εκκενώνεται με την πρόκληση εμέτου ή με γαστρική πλύση. Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και να λαμβάνει συμπτωματική και υποστηρικτική θεραπεία. Για τη διευκόλυνση της αποβολής του φαρμάκου από τα ούρα, προσπαθήστε να διατηρήσετε τη νεφρική λειτουργία. Λόγω του υψηλού βαθμού δέσμευσης πρωτεϊνών, δεν συνιστάται η αιμοδιύλιση. Πρέπει να παρακολουθούνται η νεφρική και η ηπατική λειτουργία, καθώς και η κλινική κατάσταση του ασθενούς. Οι ακούσιοι μυϊκοί σπασμοί πρέπει να αντιμετωπίζονται με αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Σαλικυλικό οξύ και τα παράγωγά του.
κωδικός ATC: NO2BA11

Μηχανισμός δράσης

Η διφλουνιζάλη είναι ένας ισχυρός σταθεροποιητής του τετραμερούς της τρανσθυρετίνης (TTR), ο οποίος σταθεροποιεί αποτελεσματικά το τετραμερές κατά της διάσπασης στα μονομερή της TTR, τα οποία είναι υπεύθυνα για την παθολογία της αμυλοείδωσης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μεθοδολογία

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της διφλουνιζάλης διερευνήθηκαν σε μια διεθνή, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική δοκιμή. N = 130 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν 250 mg διφλουνιζάλης δύο φορές την ημέρα (N = 64) ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο (N = 66) για 2 έτη. Οι ασθενείς ήταν ηλικίας μεταξύ 18 και 75 ετών, είχαν εναπόθεση αμυλοειδούς βάσει βιοψίας, έφεραν θετική μετάλλαξη του γονιδίου TTR, παρουσίαζαν κλινικά σημεία περιφερικής ή αυτόνομης νευροπάθειας και, συστηματικά, για διάστημα πάνω από το 50% των ωρών που ήταν ξύπνιοι δεν έμεναν καθηλωμένοι στο κρεβάτι ή την καρέκλα (κατάσταση απόδοσης ECOG <3). Οι αποκλεισμοί περιλάμβαναν άλλες αιτίες αισθητικοκινητικής πολυνευροπάθειας, περιορισμένο προσδόκιμο επιβίωσης (<2 έτη), προηγούμενη μεταμόσχευση ήπατος, σοβαρή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορία IV κατά NYHA), νεφρική ανεπάρκεια (εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης <30 mL/min) και εν εξελίξει αντιπηκτική αγωγή. Η κατανομή μεταλλάξεων των ασθενών στο πλαίσιο της μελέτης ήταν V30M (n=71), L58H (n=15), T60A (n=15), S50R (n=4), F64L (n=4), D38A, S77Y, E89Q και V122I (n=2 σε κάθε σκέλος της μελέτης), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S και I107F (n=1 σε κάθε σκέλος της μελέτης).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο, η διαφορά στην πρόοδο της πολυνευροπάθειας μεταξύ των θεραπειών, μετρήθηκε με τη Βαθμολογία Νευροπαθητικής Βλάβης +7 (NIS+7). Οι βαθμολογίες NIS+7 κυμαίνονται από 0 (χωρίς νευρολογικά ελλείμματα) έως 270 βαθμούς (μη ανιχνεύσιμη λειτουργία των περιφερικών νευρών).

Αποτελέσματα

Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 60,2 έτη και η μέση βαθμολογία NIS+7 ήταν 55,3 μονάδες κατά την έναρξη της μελέτης. Το 66,9 % των ασθενών ήταν άνδρες και το 78,5 % ήταν λευκοί. Οι 122 από τους 130 ασθενείς (93,8 %) έπασχαν από τη νόσο FAP σταδίου 1 ή 2.

Τα αρχικά χαρακτηριστικά, ο γονοτυπικός προσδιορισμός της TTR και η σταδιοποίηση της πολυνευροπάθειας ήταν παρόμοια μεταξύ των ομάδων της θεραπείας. Σχεδόν το ένα τρίτο (30,8 %) των ασθενών χρειαζόταν υποστήριξη κατά το βάδισμα και 4 ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας ήταν καθηλωμένοι σε αναπηρικό αμαξίδιο (FAP σταδίου 3). Οι δείκτες μέτρησης των αποτελεσμάτων δεν διέφεραν στατιστικά μεταξύ των ομάδων κατά την εγγραφή.

Το 51,5% των ασθενών διέκοψε το υπό μελέτη φάρμακο πριν από την ολοκλήρωση της διετούς περιόδου θεραπείας (το 42,2% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της διφλουνιζάλης και το 60,6% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου). Η εξέλιξη της νόσου και η ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος ήταν οι βασικοί λόγοι για τη διακοπή της θεραπείας. Από την ανάλυση προέκυψε ότι, πριν από τη διακοπή της θεραπείας, η κατάσταση της νόσου είχε επιδεινωθεί σημαντικά. Οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία εμφάνισαν έπειτα από 12 μήνες σημαντικά υψηλότερη 12μηνιαία βαθμολογία NIS+7. Η ανάλυση ITT παρουσιάζεται κάτωθι:

Πίνακας 2 Αποτελέσματα της διαμήκουσ ανάλυσης στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT)

Μεταβλητή	Αρχική βαθμολογία		Μέση διαφορά μετά την αφαίρεση του εικονικού φαρμάκου τον Μήνα 12 (ΔΕ 95%)	Μέση διαφορά μετά την αφαίρεση του εικονικού φαρμάκου τον Μήνα 24 (ΔΕ 95%)
	Διφλουνιζάλη	Εικονικό φάρμακο		
NIS + 7 (πρωτεύον καταληκτικό σημείο)	51,57	59,00	6,4 (1,2, 11,6) P = 0.017	18,0 (9,9, 26,2) p<0,001

Τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα από το φύλο, τη γεωγραφική περιοχή και τη σοβαρότητα της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης.

Η πλειονότητα των ασθενών που μελετήθηκαν (77,7 %) έφεραν μία από τις 3 πιο συχνές σημειακές παραλλαγές TTR. Υπάρχουν τουλάχιστον 100 άλλες πιθανές σημειακές μεταλλάξεις που συνδέονται με τη δυνατότητα πρόκλησης αμυλοείδωσης της TTR. Από αυτούς, 19 εκπροσωπήθηκαν στη δοκιμή. Ο μηχανισμός δράσης της διφλουνιζάλης αναμένεται να μεταφράζεται σε όλες τις παραλλαγές της TTR και τα αποτελέσματα της δοκιμής αναμένεται να είναι έγκυρα ανεξάρτητα από την υποκείμενη μετάλλαξη.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η διφλουνιζάλη απορροφάται σχεδόν πλήρως όταν χρησιμοποιείται σε θεραπευτικές δόσεις. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα παρατηρούνται εντός 2 έως 3 ωρών. Η τροφή επηρεάζει τον ρυθμό απορρόφησης της διφλουνιζάλης, αλλά όχι την έκταση της απορρόφησης.

Κατανομή

Ο βαθμός δέσμευσης στις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι υψηλός. Περίπου το 98-99% της διφλουνιζάλης στο πλάσμα δεσμεύεται στις πρωτεΐνες.

Στην κλινική δόση των 250 mg δύο φορές ημερησίως, επιτυγχάνονται σταθερές συγκεντρώσεις της διφλουνιζάλης στο πλάσμα μετά από 4-5 ημέρες και ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής της διφλουνιζάλης στο πλάσμα είναι 8-10 ώρες. Σε υψηλότερες επαναλαμβανόμενες, χορηγούμενες δύο φορές ημερησίως, δόσεις της διφλουνιζάλης, ο χρόνος έως τη σταθερή κατάσταση συγκεντρώσεων της διφλουνιζάλης και ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής στο πλάσμα αυξάνονται αναλογικά με τη δόση.

Μεταβολισμός

Δεν έχουν ταυτοποιηθεί μεταβολίτες της διφλουνιζάλης στο ανθρώπινο πλάσμα. Η διφλουνιζάλη μεταβολίζεται εκτενώς κυρίως στο ήπαρ από τα ένζυμα σύζευξης φάσης 2 και τα συζεύγματά της έχουν ταυτοποιηθεί στα ούρα.

Αποβολή

Στον άνθρωπο, η διφλουνιζάλη μεταβολίζεται κυρίως για να σχηματίσει δύο συζευγμένα γλυκουρονίδια και ένα συζευγμένο θεικό άλας, τα οποία είναι υδατοδιαλυτά και απεκκρίνονται στα ούρα. Η διφλουνιζάλη απεκκρίνεται επίσης σε μικρότερες ποσότητες στα ούρα, περίπου το 5% της χορηγούμενης δόσης. Η ηλικία, το βάρος, το φύλο και η εθνοτική καταγωγή δεν αναμένεται να έχουν σημαντική επίδραση στην αποβολή της διφλουνιζάλης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας και ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, οι οποίες συμπληρώνουν εκείνες που αναφέρονται ήδη σε άλλες παραγράφους της παρούσας Περίληψης των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Ωστόσο, με βάση τις δόσεις που ισοδυναμούν με τη δόση στον άνθρωπο, η έκθεση σε επίπεδα στα οποία δεν παρατηρούνται δυσμενείς επιπτώσεις (NOAEL) στις διάφορες μελέτες ήταν μόνο ελαφρώς υψηλότερη ή ακόμη και χαμηλότερη από την έκθεση σε ασθενείς που έλαβαν τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στον άνθρωπο.

Τοξικότητα στην αναπαραγωγή και την ανάπτυξη

Η διφλουνιζάλη δεν έχει παρουσιάσει καμία ένδειξη επίδρασης στη γονιμότητα στους αρουραίους, ωστόσο έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη διάρκεια της περιόδου κύησης στους αρουραίους. Η διφλουνιζάλη δεν έχει παρουσιάσει καμία ένδειξη τοξικότητας στην ανάπτυξη σε ποντικούς, αρουραίους και πιθήκους cynomolgus. Σοβαρή μητρική αιμολυτική αναιμία προκλήθηκε αποκλειστικά σε κουνέλια, με αποτέλεσμα τοξικότητα στην ανάπτυξη των εμβρύων.

Τοξικότητα στη νεαρή ηλικία

Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η διφλουνιζάλη είναι πιο τοξική για τους νεογέννητους αρουραίους και σκύλους από ό,τι για τα ενήλικα ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460) (PH 101)
Προζελατινοποιημένο άμυλο (E1422)
Διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη (E468)
Διοξείδιο του πυριτίου, υδρόφοβο κολλοειδές (E551)
Στεατικό μαγνήσιο
υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη (E464) 2910 E5/Υπρομελλόζη

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)
Διοξείδιο του τιτανίου (E171)
Χρωστική Sunset Yellow Aluminium Lake (E110)
Κεκαθαρμένο ύδωρ

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη από HDPE με βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο με επένδυση. Συσκευασία των 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Purpose Pharma International AB
Grev Turegatan 13b
114 46 Stockholm
Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1929/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- C. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- D. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

SkyePharma Production S.A.S
Zone Industrielle Chesnes Ouest
55 Rue Du Montmurier
38070 Saint-Quentin-Fallavier
Γαλλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

C. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

D. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες επικαιροποιήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ ΚΑΙ ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Attrogy 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
διφλουνιζάλη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε δισκίο περιέχει 250 mg διφλουνιζάλης

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Sunset yellow FCF (E 110)

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο

100 δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Από στόματος χρήση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Βλ. το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Purpose Pharma International AB
114 46 Στοκχόλμη
Σουηδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/25/1929/0001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Attrogy [μόνο εξωτερική συσκευασία]

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

Β. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Attrogy 250 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία διφλουνιζάλη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλ. παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Attrogy και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Attrogy
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Attrogy
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Attrogy
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Attrogy και ποια είναι η χρήση του

Το Attrogy περιέχει τη δραστική ουσία διφλουνιζάλη.

Το Attrogy χρησιμοποιείται σε:

- ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της οικογενούς αμυλοείδωσης τρανσθυρετίνης με πολυνευροπάθεια σταδίου 1, μια κληρονομική ασθένεια κατά την οποία ίνες, οι οποίες ονομάζονται ινίδια αμυλοειδούς, συσσωρεύονται σε ιστούς του οργανισμού, μεταξύ άλλων και γύρω από τα νεύρα. Στο στάδιο 1, τα άτομα παρουσιάζουν συμπτώματα όπως μυρμήγκιασμα, μούδιασμα ή αδυναμία, ιδίως στα πόδια ή τα κάτω άκρα.
- ενήλικες ασθενείς για τη θεραπεία της οικογενούς αμυλοείδωσης τρανσθυρετίνης με πολυνευροπάθεια σταδίου 2, μια κληρονομική ασθένεια κατά την οποία ίνες, οι οποίες ονομάζονται ινίδια αμυλοειδούς, συσσωρεύονται σε ιστούς του οργανισμού, καθώς και γύρω από τα νεύρα. Στο στάδιο 2, τα άτομα μπορεί να εμφανίσουν σοβαρότερο μυρμήγκιασμα, μούδιασμα ή αδυναμία στα χέρια και τα πόδια, με αποτέλεσμα να δυσκολεύονται να περπατήσουν ή να εκτελέσουν καθημερινές εργασίες.

Στους ασθενείς με οικογενή αμυλοείδωση τρανσθυρετίνης, μια πρωτεΐνη που ονομάζεται τρανσθυρετίνη είναι ελαττωματική και διασπάται εύκολα. Η πρωτεΐνη που έχει διασπαστεί σχηματίζει ινώδη ουσία, γνωστή ως ινίδια αμυλοειδούς, που συσσωρεύονται σε ιστούς και όργανα του σώματος, εμποδίζοντας τη φυσιολογική λειτουργία τους.

Το Attrogy σταθεροποιεί τη τρανσθυρετίνη μέσω της προσκόλλησής του σε αυτήν ώστε να καταστεί σταθερή και να σταματήσει να διασπάται. Αυτό εμποδίζει τα τμήματα της μη φυσιολογικής πρωτεΐνης να σχηματίσουν τα επιβλαβή αμυλοειδή ινίδια.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Attrogy

Μην χρησιμοποιήσετε το Attrogy

- σε περίπτωση αλλεργίας στη διφλουνιζάλη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- εάν εμφανίσατε στο παρελθόν συμπτώματα όπως οξύ άσθμα, εξάνθημα, καταρροή ή οίδημα του δέρματος μετά τη λήψη φαρμάκων που περιέχουν ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ουσία που περιέχεται σε πολλά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από τον πόνο και τη μείωση του πυρετού) ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (π.χ. ιβουπροφαίνη, ναπροξένη, δικλοφενάκη, σελεκοξίμη) τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πυρετού, του πόνου και της φλεγμονής.
- σε περίπτωση αιμορραγίας στο στομάχι ή το έντερο
- σε περίπτωση καρδιακής ανεπάρκειας
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρά προβλήματα στους νεφρούς,
- εάν αντιμετωπίζετε σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- εάν βρίσκεστε στο 3^ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης
- σε περίπτωση που θηλάζετε

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Attrogy

- Εάν λαμβάνετε φάρμακα ΜΣΑΦ (π.χ. ιβουπροφαίνη, ναπροξένη, δικλοφενάκη ή σελεκοξίμη), ιδιαίτερα εάν είστε άνω των 65 ετών, πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο
- αν έχετε ή είχατε στο παρελθόν έλκη στο στομάχι ή το έντερο
- εάν έχετε ιστορικό καρδιακών προβλημάτων ή προβλημάτων με την κυκλοφορία του αίματος, όπως υψηλή αρτηριακή πίεση, εάν η καρδιά σας δεν αντλεί αρκετό αίμα με αποτέλεσμα να πάσχετε από δύσπνοια, κόπωση και οίδημα στους αστραγάλους, καρδιακή νόσο που προκαλείται από στένωση ή απόφραξη των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τον καρδιακό μυ, μειωμένη ροή αίματος στις αρτηρίες των κάτω και των άνω άκρων, νόσο των αιμοφόρων αγγείων που τροφοδοτούν τον εγκέφαλο
- εάν έχετε αυξημένα επίπεδα λιπιδίων (π.χ. χοληστερόλη) στο αίμα σας, εάν είστε καπνιστής ή/και εάν πάσχετε από ένα είδος μη φυσιολογικής ηλεκτρικής δραστηριότητας της καρδιάς που ονομάζεται «σύνδρομο μακρού QT».
- σε περίπτωση μειωμένης νεφρικής λειτουργίας ή διαβήτη, καθώς υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης προβλημάτων με τους νεφρούς σας σε περίπτωση αφυδάτωσης. Για τον ίδιο λόγο, ζητήστε τη συμβουλή γιατρού πριν από τη χρήση του φαρμάκου, εάν δεν καταναλώνετε υγρά ή έχετε χάσει υγρά λόγω συνεχούς εμέτου ή διάρροιας.
- σε περίπτωση μειωμένης λειτουργίας της καρδιάς ή του ήπατος ή εάν έχετε μη φυσιολογικές τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας. εάν αντιμετωπίζετε προβλήματα με την πήξη του αίματος ή εάν λαμβάνετε φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος
- εάν εμφανίζετε σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης
- εάν αντιμετωπίζετε προβλήματα με τα μάτια σας ή εάν εμφανίσετε νέα προβλήματα με τα μάτια σας, καθώς συνιστάται οφθαλμολογικός έλεγχος
- εάν πάσχετε ή πάσχατε στο παρελθόν από άσθμα ή αναπνευστικά προβλήματα

Παιδιά και έφηβοι

Το Attrogy δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά ή εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, καθώς δεν παρουσιάζουν συμπτώματα οικογενειακής αμυλοείδωσης από τρανθυρετίνη

Άλλα φάρμακα και Attrogy

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό εάν χρησιμοποιείτε κάποιο από τα ακόλουθα φάρμακα:

- αντιόξινα που περιέχουν υδροξείδιο του αργιλίου (χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από την καούρα). Εάν λαμβάνετε αντιόξινα, θα πρέπει να μεσολαβήσει διάστημα 2 ωρών μεταξύ της λήψης του Attrogy και της λήψης αντιόξινων φαρμάκων,
- ακεταζολαμίδη (χρησιμοποιείται για το γλαύκωμα),
- μεθοτρεξάτη (χρησιμοποιείται για τον καρκίνο και τον ρευματισμό),

- βαρφαρίνη και άλλα αντιπηκτικά και αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα χορηγούμενα από το στόμα (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη του σχηματισμού θρόμβων στο αίμα),
- ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ουσία που περιέχεται σε πολλά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση από τον πόνο και τη μείωση του πυρετού),
- ινδομεθακίνη και άλλα ΜΣΑΦ (που χρησιμοποιούνται για την ανακούφιση του πυρετού, του πόνου και της φλεγμονής),
- κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους (χρησιμοποιούνται για την πρόληψη της απόρριψης μεταμοσχευμένων οργάνων),
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την υψηλή αρτηριακή πίεση ή τις αρρυθμίες,
- διουρητικά π.χ. υδροχλωροθειαζίδη, φουροσεμίδη, αμιλορίδη (χρησιμοποιούνται για την κατακράτηση υγρών),
- λίθιο (χρησιμοποιείται για τη διπολική διαταραχή),
- κορτικοστεροειδή (χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της φλεγμονής),
- εκλεκτικοί αναστολείς επανπρόσληψης σεροτονίνης, κοινώς γνωστοί ως SSRI (χρησιμοποιούνται για κατάθλιψη).

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Κύηση

Δεν πρέπει να παίρνετε το Attrogy κατά τη διάρκεια των πρώτων 6 μηνών της κύησης, εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο και σας έχει συμβουλευτεί σχετικά ο γιατρός σας. **Μην** πάρετε το Attrogy κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου της κύησης.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να βλάψει το έμβρυο ή να προκαλέσει προβλήματα κατά τον τοκετό. Μπορεί να προκαλέσει νεφρικά και καρδιακά προβλήματα στο έμβρυο. Μπορεί να επηρεάσει την τάση σας για αιμορραγία, όπως και του βρέφους σας, και να προκαλέσει καθυστέρηση του τοκετού ή μεγαλύτερη διάρκεια κύησης.

Εάν πάρετε αυτό το φάρμακο για περισσότερες από λίγες ημέρες από την 20η εβδομάδα της κύησης και μετά, ο γιατρός σας θα σας συστήσει πρόσθετη παρακολούθηση. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το Attrogy μπορεί να προκαλέσει νεφρικά προβλήματα στο έμβρυο τα οποία μπορεί να οδηγήσουν σε χαμηλά επίπεδα του υγρού που περιβάλλει το βρέφος στη μήτρα (ολιγάμνιο) ή να προκαλέσουν στένωση ενός αιμοφόρου αγγείου (αρτηριακός πόρος) στην καρδιά του βρέφους. Πρέπει να διακόψετε τη λήψη αυτού του φαρμάκου πριν από την εβδομάδα 28 της κύησης.

Θηλασμός

Μην χρησιμοποιείτε το Attrogy εάν θηλάζετε. Η δραστική ουσία του Attrogy, η διφλουνιζάλη, απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Γονιμότητα

Η χρήση του Attrogy ενδέχεται να μειώνει τη γονιμότητα στις γυναίκες και δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το φάρμακο αυτό δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Attrogy περιέχει Sunset yellow FCF (E 110),
η οποία μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Το Attrogy περιέχει νάτριο

Αυτό το φάρμακο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Attrogy

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα δισκίο των 250 mg χορηγούμενο δύο φορές την ημέρα.

Συνιστάται να καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα. Δεν συνιστάται να θρυμματίζετε ή να μασάτε τα δισκία λόγω της πικρής γεύσης τους. Θα πρέπει κατά προτίμηση να λαμβάνετε τα δισκία μαζί με τροφή για να μειώσετε τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών στο στομάχι και το έντερο. Εάν παίρνετε αντιόξινα, περιμένετε 2 ώρες πριν πάρετε τα δισκία Attrogy.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Attrogy από την κανονική

Ζητήστε αμέσως τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Attrogy

Εάν παραλείψατε μια δόση, περιμένετε μέχρι να είναι η ώρα να πάρετε την επόμενη δόση. Στη συνέχεια, πάρτε το δισκίο στον κανονικά προγραμματισμένο χρόνο.

Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε το δισκίο που ξεχάσατε.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν εμφανίσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε τη λήψη του Attrogy και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Όχι συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 100 άτομα)

- οίδημα του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας, του φάρυγγα, των άνω ή των κάτω άκρων. Αυτά ενδέχεται να αποτελούν συμπτώματα αγγειοοιδήματος (αιφνίδιο οίδημα που συχνά προκαλείται από αλλεργική αντίδραση)
- εκτεταμένο σοβαρό εξάνθημα με αποφολίδωση του δέρματος, το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό, γριπώδη συμπτώματα, φλύκταινες στο στόμα, τα μάτια και/ή τα γεννητικά όργανα. Αυτά ενδέχεται να αποτελούν συμπτώματα μιας απειλητικής για τη ζωή αντίδρασης, γνωστής ως σύνδρομο Stevens Johnson.

Συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στα 10 άτομα):

- ενδείξεις εντερικής αιμορραγίας, όπως αίμα στα κόπρανα, μαύρα σαν πίσσα κόπρανα, αιματέμεση ή σκούρα σωματίδια που μοιάζουν με κόκκους καφέ.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Πολύ συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Δυσπεψία ή καούρα

Συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στα 10 άτομα):

- ιογενής λοίμωξη του στομάχου
- άλγος στομάχου και εντέρου (γαστρεντερικό άλγος)
- διάρροια

- τάση για εμετό (ναυτία)
- έμετος
- δυσκοιλιότητα
- αέρια (μετεωρισμός)
- ρήξη (διάτρηση) στομάχου ή εντέρου
- αιμορραγία στο στομάχι ή στο έντερο
- οπισθοστερνική ροή του περιεχομένου των στομαχικών οξέων στον σωλήνα που συνδέει το στόμα με το στομάχι (γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση)
- αίσθημα πληρότητας μετά την κατανάλωση μικρής ποσότητας τροφής (πρόωρος κορεσμός)
- κεφαλαλγία
- ζάλη
- υψηλή ενδοφθάλμια πίεση (οφθαλμική υπέρταση)
- δυσκολίες στον ύπνο (αϋπνία)
- κόπωση (κούραση)
- υπνηλία
- εξάνθημα
- εφίδρωση
- κουδούνισμα στα αυτιά (εμβοές)
- νεφρική ανεπάρκεια
- καρδιακή ανεπάρκεια
- πόνος στον θώρακα
- φλεγμονή του δέρματος (δερματίτιδα)
- ερυθρότητα του δέρματος (ερύθημα)
- υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- κατακράτηση υγρών (οίδημα).
- μειωμένο ποσοστό ερυθρών αιμοσφαιρίων (μειωμένος αιματοκρίτης)
- μικροσκοπική απώλεια αίματος στα κόπρανα (θετική εξέταση για λανθάνουσα αιμορραγία)
- ασυνήθιστα υψηλό επίπεδο πρωτεΐνης στα ούρα (πρωτεϊνουρία)

Όχι συχνές (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως και 1 στα 100 άτομα)

- αιφνίδια, σοβαρή αλλεργική αντίδραση με υπερβολική σύσπαση των μυών των αεραγωγών που προκαλεί δυσκολία στην αναπνοή (οξεία αναφυλακτική αντίδραση με βρογχόσπασμο)
- κατακράτηση υγρών γύρω από την καρδιά (αγγειοοίδημα)
- πυρετός, ρίγη, πόνος στους μυς ή στις αρθρώσεις, μη φυσιολογικές εξετάσεις ήπατος ή νεφρών, μη φυσιολογικές αιματολογικές εξετάσεις, δερματικά εξανθήματα ή κιτρίνισμα του δέρματος (σύνδρομο υπερευαισθησίας)
- έλκος στο στομάχι ή στο λεπτό έντερο (πεπτικό έλκος)
- απώλεια όρεξης
- φλεγμονή του στομαχικού τοιχώματος (γαστρίτιδα)
- αποβολή αίματος με εμετό (αιματέμεση)
- φλεγμονή μικρών αιμοφόρων αγγείων που οφείλεται σε αλλεργικές αντιδράσεις (αγγειίτιδα υπερευαισθησίας)
- απειλητική για τη ζωή αντίδραση με γριπώδη συμπτώματα και φλύκταινες στο δέρμα, το στόμα, τους οφθαλμούς και τα γεννητικά όργανα (τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- Δερματική αντίδραση που προκαλεί ερυθρές κηλίδες ή πλάκες στο δέρμα, οι οποίες μπορεί να μοιάζουν με «στόχους τοξοβολίας» (ομόκεντροι κύκλοι) με κέντρο σε χρώμα σκούρο κόκκινο, το οποίο περιβάλλεται από δακτυλίους σε πιο ανοιχτό κόκκινο χρώμα (πολύμορφο ερύθημα).
- μια σοβαρή δερματική πάθηση που προκαλεί εκτεταμένη απολέπιση και απόπτωση των ανώτερων στιβάδων του δέρματος με πυρετό (αποφολιδωτική δερματίτιδα) φλεγμονή του στόματος και των χειλιών (ελκώδης στοματίτιδα)
- φλεγμονή του εσωτερικού βλεννογόνου του στόματος (στοματίτιδα)
- ευαισθησία στο φως (φωτοευαισθησία)
- φαγούρα (κνησμός)

- ξηρότητα των υγρών επιφανειών του σώματος, όπως ο βλεννογόνος του στόματος (βλεννογόνοι)
- φλεγμονή γύρω από τα νεφρικά σωληνάκια (διάμεση νεφρίτιδα)
- κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών (ίκτερος) μερικές φορές σε συνδυασμό με πυρετό
- μειωμένη ροή χολής από το ήπαρ λόγω απόφραξης (χολόσταση)
- παθολογική ηπατική λειτουργία
- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα)
- επιδείνωση της φλεγμονής του παχέος εντέρου (επιδείνωση κολίτιδας)
- επιδείνωση της νόσου του Crohn
- μυρμήγκιασμα ή αίσθημα νυγμών στο δέρμα, κνιδωτικό εξάνθημα (κνίδωση),
- επώδυνη ούρηση (δυσουρία)
- νεφρικά προβλήματα (νεφρική δυσλειτουργία)
- συνδυασμός συμπτωμάτων, όπως οίδημα, υψηλή αρτηριακή πίεση και μειωμένη παραγωγή ούρων, λόγω φλεγμονής των μονάδων διήθησης των νεφρών (νεφριτιδικό σύνδρομο)
- αίμα στα ούρα (αιματουρία)
- μαύρα κόπρανα (μέλαινα)
- αίσθημα αδυναμίας (εξασθένηση)
- αίσθημα πалμών
- λιποθυμία (συγκοπή)
- αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος)
- ζάλη
- δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)
- αίσθημα νευρικότητας
- κατάθλιψη
- ψευδαισθήσεις
- σύγχυση
- προσωρινές οπτικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της θαμπής όρασης
- μυϊκές κράμπες
- αίσθημα νυγμών (παραίσθησία)
- χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων, συστατικών που συμβάλλουν στην πήξη του αίματος (θρομβοπενία)
- χαμηλά επίπεδα ουδετερόφιλων, ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων (ουδετεροπενία)
- πολύ χαμηλά επίπεδα ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που ονομάζονται κοκκιοκύτταρα, τα οποία είναι σημαντικά για την καταπολέμηση των λοιμώξεων (ακοκκιοκυτταραιμία)
- ο μυελός των οστών σταματά την παραγωγή νέων αιμοσφαιρίων (απλαστική αναιμία)
- υπερβολική διάσπαση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμολυτική αναιμία)

Πολύ σπάνιες (ενδέχεται να εμφανιστούν σε έως 1 στα 10.000 άτομα)

- ρινική καταρροή (ρινίτιδα)
- άσθμα
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (τρανσαμινάσες), όπως παρατηρείται στις αιματολογικές εξετάσεις
- φλεγμονή των μικρών αιμοφόρων αγγείων λόγω αλλεργίας (αλλεργική αγγειίτιδα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Attrogy

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μην χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στην ετικέτα και το κουτί μετά την ένδειξη «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για τη φύλαξή του. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Attrogy

- Η δραστική ουσία είναι η διφλουνιζάλη. 1 δισκίο περιέχει 250 mg διφλουνιζάλης.
- Τα άλλα συστατικά είναι μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460), προζελατινοποιημένο άμυλο (E1422), διασταυρούμενη νατριούχος καρμελλόζη (E468), διοξείδιο του πυριτίου, υδρόφοβο κολλοειδές (E551), στεατικό μαγνήσιο, υδροξυπροπυλομεθυλοκυτταρίνη (E464), πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521), διοξείδιο του τιτανίου (E171), Sunset yellow FCF (E 110), κεκαθαμένο ύδωρ.

Το φάρμακο αυτό περιέχει τη χρωστική sunset yellow FCF (E 110), βλ. παράγραφο 2.

Εμφάνιση του Attrogy και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το φάρμακο αυτό είναι ένα ανοιχτό πορτοκαλί, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, σε πλαστική φιάλη με πλαστικό βιδωτό πώμα ασφαλείας. Διατίθεται σε συσκευασίες που περιέχουν 100 δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Purpose Pharma International AB

Grev Turegatan 13b

114 46 Stockholm

Σουηδία

e-mail: regulatory@purposepharma.com

Παρασκευαστής

SkyePharma Production S.A.S

Zone Industrielle Chesnes Ouest

55 Rue Du Montmurier

38070 Saint-Quentin-Fallavier

Γαλλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον διαδικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες νόσους και θεραπείες.