

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Attrogy 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 250 mg diflunisaali.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 60 mikrogrammi päikeseloojangukollast (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Heleoranž kapslikujuline kaksikkumer kattega tablett, mille ühele küljele on graveeritud „D250“ ja teine külg on sile. Tableti laius on 6,35 mm ja pikkus 14,29 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Attrogy on näidustatud päriliku transtüretiini-vahendatud amüloidoosi raviks 1. või 2. staadiumi polüneuroopaatiaga täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Diflunisaali soovitatav annus on üks 250 mg tablett, mida võetakse kaks korda ööpäevas. Tablette tuleks eelistatavalt võtta koos toiduga, et vähendada seedetrakti kõrvaltoimete riski (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Eakad

Diflunisaali tuleb kasutada ettevaatlikult eakatel patsientidel, kellel on suurem kõrvaltoimete oht. Eakatel patsientidel (≥ 65 aastat) ei ole raske neeru- või maksapuudulikkuse puudumisel annuse kohandamine vajalik (vt allpool ja lõigud 4.3 ja 4.4). Ravi tuleb korrapäraste ajavahemike järel üle vaadata ja ravi lõpetada, kui ei täheldata kasulikkust või tekib talumatus.

Neerukahjustus

Et diflunisaal ja selle peamised metaboliidid erituvad organismist peamiselt neerude kaudu, pikeneb selle poolväärtusaeg halvenenud neerufunktsiooniga patsientidel. Diflunisaal on vastunäidustatud neerukahjustusega patsientidele ($GFR \leq 30$ ml/min) (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Maksakahjustus

Kerge või mõõduka maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass A või B) patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Diflunisaal on vastunäidustatud raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' klass C) patsientidele; vt lõik 4.3).

Lapsed

Pärilikust transtüretiini-vahendatud amüloidoosist (*hereditary transthyretin-mediated amyloidosis*, hATTR) põhjustatud amüloidoosi näidustusel lastel diflunisaali asjakohane kasutus puudub.

Manustamisviis

Mõru maitse tõttu on soovitatav tabletid neelata tervelt, mitte purustada ega närida. Antatsiide võtavad patsiendid peavad jätma 2-tunnise intervalli diflunisaali ja antatsiidi sisaldavate ravimite võtmise vahel.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Varasemad atsetüülsalitsüülhappe või muude mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) poolt esile kutsutud ägedad astmahood, urtikaaria, riniit või angioödeem ristreaktsiooni ohu tõttu.

Äge seedetrakti verejooks.

Raske südamepuudulikkus (vt lõik 4.4).

Raske neerukahjustus ($GFR \leq 30$ ml/min) (vt lõik 4.4).

Raske maksakahjustus (Childi-Pugh' klass C; vt lõik 4.4).

Kasutamine raseduse kolmandal trimestril ja imetavatel emadel (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Pikaajaliselt MSPVA-dega (nt diflunisaal) ravitavad patsiendid peavad olema korrapärase meditsiinilise järelevalve all, et jälgida kõrvaltoimeid. Eakad patsiendid on eriti vastuvõtlikud MSPVA-de kõrvaltoimetele, eelkõige seedetrakti verejooksule ja perforatsioonile, mis võib lõppeda surmaga. MSPVA-de pikaajaline kasutamine nendel patsientidel ei ole soovitatav. Kui on vaja pikaajalist ravi, tuleb patsiente korrapäraselt jälgida.

Samaaegsete MSPVA-de, sealhulgas tsüklooksügenaas-2 spetsiifiliste inhibiitorite kasutamist tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Toime seedetraktile

Seedetrakti verejooksu või haavandite anamneesiga patsientidel tuleb diflunisaali kasutada ettevaatlikult. Aktiivse peptilise haavandiga patsientidel tohib ravi alustada ainult siis, kui ravi võimalik kasulikkus on suurem kui kõrvaltoimete võimalik risk.

Kõikide MSPVA-de kasutamisel on ravi ajal teatatud seedetrakti verejooksust, haavandist või perforatsioonist, mis võib lõppeda surmaga, olenemata hoiatavate sümptomite esinemisest või puudumisest või raskete seedetrakti tüsistuste varasemast esinemisest. Seedetrakti kõrvaltoimete riskiga patsientidel tuleb kaaluda hoolikat jälgimist ja tavapärasest profülaktilist ravi, nagu prootonpumba inhibiitorid, et vähendada MSPVA-de põhjustatud seedetrakti kõrvaltoimete riski.

Seedetrakti verejooksu või haavandite tekkimisel tuleb ravi katkestada.

Toimed neerudele

Diflunisaali saanud patsientidel on teatatud ägedast interstitsiaalsest nefriidist koos hematuuria, proteinuuria ja mõnikord ka nefrootilise sündroomiga.

Neerude vähenenud verevarustusega patsientidel, kus neeruprostaglandiinidel on neeruperfusiooni säilitamisel oluline roll, võib MSPVA-de manustamine põhjustada neerude dekompensatsiooni. Selle reaktsiooni suurim risk on patsientidel, kellel on neeru- või maksafunktsiooni häire, diabeet, kõrge iga, rakuvälise vedelikumahu vähenemine, südame paispuudulikkus, sepsis, või kes kasutavad samaaegselt mis tahes nefrotoksilist ravimit. MSPVA manustamisel tuleb olla ettevaatlik ja neerufunktsiooni tuleb jälgida kõigil patsientidel, kellel võib olla kerge või mõõdukas neerukahjustus. MSPVA-dega ravimise lõpetamisele järgneb tavaliselt ravieelse seisundi taastumine. Diflunisaali ei ole uuritud ATTR-amüloidosisiga patsientidel, kellel on raske neerukahjustus või lõppstaadiumis neeruhaigus, ning seda ei tohi neil patsientidel kasutada (vt lõik 4.3).

Et diflunisaal ja selle peamised konjugeeritud metaboliidid erituvad eelkõige neerude kaudu, tuleb oluliselt halvenenud neerufunktsiooniga patsiente hoolikalt jälgida.

Kardiovaskulaarsed ja tserebrovaskulaarsed toimed

Patsiente, kellel on anamneesis hüpertensioon ja/või kerge kuni mõõdukas südame paispuudulikkus, tuleb asjakohaselt jälgida ja nõustada, sest seoses MSPVA-raviga on teatatud vedelikupeetusest ja tursed.

Kliiniliste uuringute andmed ja epidemioloogilised andmed näitavad, et teatud MSPVA-de kasutamist (eriti suurtes annustes ja pikaajalise ravi korral) võib seostada arteriaalse tromboosi nähtude (näiteks müokardiinfarkt või insult) ohu teatud suurenemisega. Selle diflunisaali riski vältimiseks ei ole piisavalt andmeid.

Ohjamata hüpertensiooni, südame paispuudulikkuse, diagnoositud südame isheemiatõve, perifeersete arterite haiguse ja/või tserebrovaskulaarhaigusega patsiente tohib diflunisaaliga ravida ainult pärast hoolikat kaalutlemist. Sarnane kaalutus tuleb teha enne pikemaajalise ravi alustamist südame-veresoonkonna haiguse riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon, hüperlipideemia, diabeet, suitsetamine, QTc-intervalli pikenemine).

Nakkused

Diflunisaali tuleb kasutada eriti ettevaatlikult olemasoleva infektsiooni korral, sest see võib varjata infektsiooni tavalisi nähte ja sümptomeid.

Trombotsüütide funktsioon

Diflunisaal on trombotsüütide funktsiooni inhibiitor. Hoolikalt tuleb jälgida diflunisaali kasutavaid patsiente, keda võivad kahjustada muutused trombotsüütide talitluses, näiteks koagulatsioonihäiretega patsiendid või antikoagulante kasutavad patsiendid.

Okulaarsed nähud

Arvestades lõigus 4.8 loetletud teateid MSPVA-dega seotud silmakõrvaltoimete kohta, on soovitatav, et patsiendid, kellel tekivad diflunisaaliga ravi ajal silmakaebused, läbivad oftalmoloogilise hindamise.

MSPVA-d raskendavad hingamisteede haigusi

Diflunisaali tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on või on varem esinenud bronhiaalastma. On teatatud, et MSPVA-d võivad mõnel patsiendil tekitada bronhospasmi.

Mõju maksale

Diflunisaali saavat patsienti, kellel esinevad maksakahjustusele viitavad nähud või sümptomid või kellel on esinenud kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testides, tuleb uurida maksafunktsiooni raskemate nähtude suhtes. Kui kõrvalekaldeid maksafunktsiooni testides püsivad või halvenevad, kui ilmnevad maksahaiguse nähud või sümptomid või kui ilmnevad süsteemsed ilmingud, näiteks eosinofiilia või lööve, tuleb diflunisaali kasutamine lõpetada.

Abiained

Attrogy sisaldab asovärvainet päikeseloojangukollast alumiiniumlakki (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühe tableti kohta ja on seega põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoime teiste ravimitega ja muud koostoimed

Vältida tuleks järgmisi kombinatsioone diflunisaaliga.

Atsetasolamiid

Juhtude kirjeldused viitavad, et atsetasolamiidi ja salitsüülhappe derivaatide samaaegsel kasutamisel suureneb metaboolse atsidoosi risk. Eksperimentaalsed uuringud näitavad, et salitsüülhappe derivaadid, nagu diflunisaal, suurendavad atsetasolamiidi vaba farmakoloogiliselt efektiivset kontsentratsiooni.

Antikoagulandid

MSPVA-d pärsivad trombotsüütide agregatsiooni ja on tõendatud, et need pikendavad mõnel patsiendil veritsusaega. Diflunisaali saajaid, kellel on varasemad koagulatsioonihäired või kes on samal ajal antikoagulantravil, tuleb hoolikalt jälgida. See kehtib kõigi antikoagulantide, sealhulgas K-vitamiini antagonistide (nt varfariin), hepariinide ja otseste suukaudsete antikoagulantide (*direct oral anticoagulants*, DOAC, nt rivaroksabaan) kohta. Suukaudsete antikoagulantide annust võib olla vaja kohandada.

Indometatsiin

Diflunisaal vähendab indometatsiini renaalset kliirensit ja glükuroniseerumist, mille tulemusena suureneb oluliselt indometatsiini sisaldus plasmas.

Metotreksaat

Diflunisaal võib põhjustada neerufunktsiooni häireid, mille tulemusena väheneb metotreksaadi eritumine. Diflunisaal võib konkureerida ka metotreksaadi eritumise eest vastutavate ravimite transporteritega (nt OAT1 ja OAT3).

Muud MSPVA-d ja atsetüülsalitsüülhappe

Diflunisaali ja muude MSPVA-de (sh tsüklooksügenaas-2 selektiivsed inhibiitorid) samaaegne kasutamine ei ole soovitatav seedetraktile avalduva toksilisuse ohu tõttu.

Kortikosteroidid

Kortikosteroididega kasutamisel suureneb MSPVA-dega seotud seedetrakti verejooksu ja haavandite risk.

Takroliimus

MSPVA-de samaaegsel kasutamisel koos takroliimusega võib suureneda nefrotoksilisuse risk.

Trombotsüütidevastased ained ja selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (SSRI).

Samaaegsel kasutamisel koos MSPVA-dega suureneb seedetrakti verejooksu risk.

Kombinatsioonid, mis vajavad erilist ettevaatust või annuse kohandamist.

Antatsiidid

Alumiiniumhüdroksiidi samaaegne manustamine vähendab diflunisaali imendumist. Ravimeid tuleb võtta 2-tunnise vahega.

Tsüklosporiin

MSPVA-de manustamist koos tsüklosporiiniga on seostatud tsüklosporiini põhjustatud toksilisuse suurenemisega, mis võib olla tingitud renaalse prostatsükliini sünteesi vähenemisest. Tsüklosporiini võtvatel patsientidel tuleb kasutada MSPVA-sid ettevaatlikult ja neerufunktsiooni tuleb hoolikalt jälgida.

Antihüpertensiivsed ained

MSPVA-de samaaegsel kasutamisel võib mõnede antihüpertensiivsete ravimite, sh ACE-inhibiitorite, beetablokaatorite ja diureetikumide antihüpertensiivne toime väheneda. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik, kui kaalutakse MSPVA-de lisamist antihüpertensiivset ravi saava patsiendi raviskeemile.

Südameglükosiidid

Atsetüülsalitsüülhape, indometatsiini ja muude MSPVA-de samaaegsel kasutamisel on teatatud digoksiini kontsentratsiooni suurenemisest seerumis. Seetõttu tuleb digoksiini ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite samaaegse ravi alustamisel või katkestamisel hoolikalt jälgida digoksiini kontsentratsiooni seerumis.

Diureetikumid

MSPVA-d võivad vähendada diureetikumide toimet. Diureetikumid võivad suurendada MSPVA-de nefrotoksilisuse riski.

Liitium

Indometatsiini ja liitiumi samaaegne kasutamine põhjustas kliiniliselt olulise liitiumi plasmakontsentratsiooni suurenemise ning liitiumi renaalse kliirensi vähenemise psühhiaatrilistel patsientidel ja tervetel isikutel liitiumi plasma püsikontsentratsiooni juures. See toime on tingitud prostaglandiinide sünteesi inhibeerimisest ja muude MSPVA-de puhul on võimalik sarnane toime. Seetõttu tuleb MSPVA ja liitiumi samaaegsel manustamisel patsienti hoolikalt jälgida liitiumitoksilisuse tunnuste suhtes. Lisaks tuleb sellise kombineeritud ravi alguses suurendada liitiumi seerumikontsentratsiooni jälgimise sagedust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Alates 20. rasedusnädalast võib diflunisaali kasutamine põhjustada loote neerufunktsiooni häiretest tingitud oligohüdramnioni. See võib tekkida kohe pärast ravi alustamist ja on ravi lõpetamisel tavaliselt pöörduv. Lisaks on teatatud arterioosjuha ahenemisest pärast ravi teisel trimestril, millest enamik lahenes pärast ravi lõpetamist. Seetõttu ei tohiks diflunisaali raseduse esimesel ja teisel trimestril manustada, välja arvatud juhul, kui see on selgelt vajalik. Kui on vaja diflunisaaliga ravi, tuleb alates 20. rasedusnädalast kuni raseduse kolmanda trimestrini (28. nädal), mil diflunisaal on vastunäidustatud, teha sünnituseelne oligohüdramnioni ja arterioosjuha ahenemise seire. Kui täheldatakse oligohüdramnioni või arterioosjuha ahenemist, tuleb diflunisaali kasutamine lõpetada.

Raseduse kolmandal trimestril võivad kõik prostaglandiini sünteesi inhibiitorid tekitada lootel järgmist:

- kardiopulmonaalne toksilisus (arterioosjuha enneaegne ahenemine/sulgumine ja pulmonaalne hüpertensioon);
- neerufunktsiooni häire (vt eespool);

raseduse lõpus emal ja vastsündinul järgmist:

- veritsusaja võimalik pikenemine, antiagregeeriv toime, mis võib esineda isegi väga väikeste annuste korral;
- emaka kontraktsioonide pärssimine, mis põhjustab sünnituse hilinemist või pikenemist.

Seetõttu on diflunisaal raseduse kolmandal trimestril vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Imetamine

Diflunisaal eritub inimese rinnapiima sellisel määral, et on tõenäoline mõju rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule. Diflunisaal on imetamise ajal vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Diflunisaali kasutamine võib kahjustada naiste viljakust ja seda ei soovitata rasestuda soovivatele naistele. Naistel, kellel on raskusi rasestumisega või kelle viljatust uuritakse, tuleks kaaluda diflunisaali ärajätmist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Arvatakse, et diflunisaal ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Diflunisaali kohta teatatud kõige sagedamad ja olulisemad kõrvaltoimed on seedetrakti kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimete tabel

Allolevas tabelis on kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi, kasutades standardkonventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1 Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv
Infektsioonid ja infestatsioonid		Viiruslik gastroenteriit		
Vere ja lümfisüsteemi häired			Trombotsütopeenia, neutropeenia, agranulotsütoos, aplastiline aneemia, hemolüütiline aneemia	
Immuunsüsteemi häired			Akuutne anafülaktiline reaktsioon bronhospasmi, angioödeemi, ülitundlikkusvaskuliidi ja ülitundlikkuse sündroomiga	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv
Psühhiaatrilised häired			Depressioon, hallutsinatsioonid, närvilisus, segasus	
Närvisüsteemi häired		Peavalu, peapööritus, unisus, unetus	Vertiigo, minestamise eelne tunne, paresteesia	
Silma kahjustused		Okulaarne hüpertensioon	Mööduvad nägemishäired, sealhulgas nägemise ähmastumine	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Tinnitus		
Südame häired		Südamepuudulikkus	Palpitatsioonid, sünnikoop	
Vaskulaarsed häired		Hüpertensioon		Allergiline vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Düspnoe	Riniit, astma
Seedetrakti häired	Düspepsia	Seedetrakti valu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhupuhitus, seedetrakti perforatsioon ja verejooks, gastroösofageaalne reflukshaigus	Peptiline haavand, anoreksia, gastriit, veriokse, veriroe, haavandiline stomatiit, koliidi ägenemine ja Crohni tõbi	
Maksa ja sapiteede häired			Ikterus, mõnikord koos palavikuga, kolestaas, maksafunktsiooni häired, hepatiit	Transaminaaside sisalduse suurenemine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve, higistamine, dermatiit, erüteem	Sügelus, limaskestade kuivus, stomatiit, valgustundlikkus, urtikaaria, multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, eksfoliativne dermatiit	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused			Lihasekrampid	
Neerude ja kuseteede häired		Neerupuudulikkus, proteinuuria	Düsuuria, neerukahjustus, interstitsiaalne nefriit, hematuuria, nefrootiline sündroom	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus, ödeem, perifeerne ödeem, rindkerevalu, varajane täiskõhutunne	Asteenia, isutus	

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Väga harv
Uurimised		Peitveri on positiivne, hematokrit on vähenenud		

Mõnel diflunisaaliga ravi saanud patsiendil on kirjeldatud ilmset ülitundlikkussündroomi. See sündroom avaldub järgmiste sümptomitena: palavik, külmavärinad, erineva raskusastmega nahareaktsioonid, maksafunktsiooni muutused, ikterus, leukopeenia, trombotsütopeenia, eosinofiilia, dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon, neerukahjustus, adeniit, artralgia, müalgia, artriit, anoreksia, desorientatsioon.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([vt V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kõige sagedasemad üleannustamise nähud ja sümptomid on uimasus, pearinglus, oksendamine, iiveldus, ülakõhuvalu, seedetrakti verejooks, kõhulahtisus, hüperventilatsioon, tahhükardia, higistamine, tinnitus, desorientatsioon, stuupor, erutus ja kooma. Samuti on teatatud uriinierituse vähenemisest ja kardiorespiratoorsest seiskumisest. Üksnes diflunisaali kasutamisel oli väikseim annus 15 g, mille puhul teatati surmajuhtumist. Samuti on teatatud surmast kombineeritud ravimi üleannustamise korral, mis sisaldas 7,5 g diflunisaali.

Hiljutise üleannustamise korral tuleb magu tühjendada oksendamise esilekutsumise või maoloputuse teel. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida ning talle tuleb manustada sümptomaatilist ja toetavat ravi. Ravimi uriini kaudu eritumise soodustamiseks proovige säilitada neerufunktsioon. Valkudega seondumise kõrge taseme tõttu ei ole hemodialüüs soovitatav. Neeru- ja maksafunktsiooni ning patsiendi kliinilise seisundi jälgimine. Krampe tuleb ravida krampivastaste ravimitega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: salitsüülhape ja selle derivaadid.
ATC-kood: N02BA11

Toimemehhanism

Diflunisaal on tetrameerse transtüretiini (TTR) tugev stabilisaator, mis efektiivselt stabiliseerib tetrameeri, takistades selle lagunemist TTR-monomeerideks, mis põhjustavad amüloidoosi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metoodika

Diflunisaali efektiivsust ja ohutust uuriti rahvusvahelises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kliinilises uuringus. N = 130 patsienti randomiseeriti vahekorras 1 : 1 saama 250 mg diflunisaali kaks korda ööpäevas (N = 64) või vastavat platseebot (N = 66) 2 aasta jooksul. Patsiendid olid 18...75-aastased, neil oli biopsiaga tõendatud amüloidi ladestumine, mutantne TTR-genopositiivsus, perifeerse või autonoomse neuropaatia kliinilised nähud ning nad veetsid regulaarselt

üle 50% ärkveloleku tundidest voodis või toolil (ECOG sooritusvõime < 3). Välistamiste hulka kuulusid sensomotoorse polüneuropaatia alternatiivsed põhjused, piiratud elumus (< 2 aastat), varasem maksasiirdamine, raske südame paispuudulikkus (IV klassi NYHA), neerupuudulikkus (hinnanguline kreatiniini kliirens < 30 ml/min) ja käimasolev antikoagulatsioon. Uuringus osalenud patsientide mutatsioonide jaotus oli V30M (n = 71), L58H (n = 15), T60A (n = 15), S50R (n = 4), F64L (n = 4), D38A, S77Y, E89Q & V122I (n = 2 iga), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S & I107F (n = 1 iga).

Esmast tulemusnäitajat, polüneuropaatia progresseerumise erinevust ravimeetodite vahel, mõõdeti neuropaatia kahjustuse skoori ja 7 närvitesti abil (*Neuropathy Impairment Score plus 7 nerve tests*, NIS+7). NIS+7 punktisummad ulatuvad 0-st (ilma neuroloogiliste puudujääkideta) 270 punktini (ei ole võimalik tuvastada perifeerset närvifunktsiooni).

Tulemused

Patsientide keskmine vanus oli 60,2 aastat ja algtaseme keskmine NIS+7 skoor oli 55,3 ühikut. 66,9% patsientidest olid mehed ja 78, 5% valged. 122 patsiendil 130st (93,8%) oli perekondliku amüloidse polüneuropaatia 1. või 2. staadium.

Algtaseme näitajad, TTR genotüüpiseerimine ja polüneuropaatia staadiumi määramine olid ravirühmade vahel sarnased. Pääaegu kolmandik (30,8%) patsientidest vajab kõndimisel tuge ja 4 patsienti igas ravirühmas olid ratastoolis (perekondliku amüloidse polüneuropaatia 3. staadium). Tulemusnäitajad ei olnud uuringusse kaasamisel rühmade lõikes statistiliselt erinevad.

Enne 2-aastase raviperioodi lõppu katkestas uuringuravimi kasutamise 51,5% patsientidest (42,2% diflunisaali rühma randomiseeritud patsientidest ja 60,6% platseeborühma randomiseeritud patsientidest). Väljalangemise peamised põhjused olid haiguse progresseerumine ja ortotoopiline maksasiirdamine. Analüüs näitas, et väljalangemisele eelnes oluliselt halvem haigusseisund. Pärast 12 kuu möödumist väljalangenud patsientidel oli 12 kuu NIS + 7 punktisumma oluliselt suurem. Ravikavatsuslik (*Intention to treat*, ITT) analüüs on esitatud allpool.

Tabel 2. Longituuduuringu tulemused ITT andmekogumis

Muutuja	Algtaseme skoor		Keskmine platseebost lahutatud erinevus 12. kuul (95% usaldusvahemik)	Keskmine platseebost lahutatud erinevus 24. kuul (95% usaldusvahemik)
	Diflunisaal	Platseebo		
NIS + 7 (esmane tulemusnäitaja)	51,57	59,00	6,4 (1,2, 11,6) p = 0,017	18,0 (9,9, 26,2) p < 0,001

Tulemused ei sõltunud soost, geograafilisest piirkonnast ega haiguse raskusest uuringusse kaasamisel.

Enamikul uuritud patsientidest (77,7%) esines üks kolmest kõige tavalisemast ühe TTR geeni alleelis. TTR-amüloidoosi võimaliku põhjustamisega on seotud vähemalt 100 muud võimalikku alleeli mutatsiooni. Neist 19 olid uuringus esindatud. Eeldatakse, et diflunisaali toimemehhanism on ülekantav kõigile TTR-variantidele ja katse tulemused peaksid kehtima olenemata selle aluseks olevast mutatsioonist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Terapeutilistes annustes kasutamisel imendub diflunisaal peaaegu täielikult. Maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 2...3 tunni jooksul. Toit mõjutab diflunisaali imendumise kiirust, kuid mitte imendumise ulatust.

Jaotumine

Plasmavalkudega seondumise tase plasmas on kõrge, ligikaudu 98...99% diflunisaalist plasmas seondub valkudega.

Kliinilises annuses 250 mg kaks korda ööpäevas saavutatakse diflunisaali tasakaalukontsentratsioon plasmas 4...5 päeva pärast ja diflunisaali eliminatsiooni poolväärtusaeg plasmas on 8...10 tundi. Diflunisaali suuremate korduvate annuste kaks korda ööpäevas manustamisel on diflunisaali tasakaalukontsentratsiooni ja plasma eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemine annusega proportsionaalne.

Ainevahetus

Inimese plasmas ei ole tuvastatud diflunisaali metaboliite. Diflunisaal metaboliseerub ulatuslikult peamiselt maksas 2. faasi konjugatsiooni ensüümide kaudu ja selle konjugaate on leitud uriinis.

Eritumine

Inimestel on diflunisaal peamiselt metaboliseeritud, moodustades kaks glükuroniidkonjugaati ja ühe sulfaatkonjugaadi, mis lahustuvad vees ja erituvad uriiniga. Väiksem kogus diflunisaali, ligikaudu 5% manustatud annusest, eritub samuti uriiniga. Vanus, kehamass, sugu ja etniline päritolu ei avalda tõenäoliselt olulist mõju diflunisaali eliminatsioonile.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, kroonilise toksilisuse, genotoksilisuse ja kantserogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele, mida ei ole kajastatud selle ravimi omaduste kokkuvõtte muudes lõikudes. Annuste / inimese ekvivalentannuste põhjal oli erinevus uuringutes täheldatavat kahjulikku toimet mitteavaldava annuse (*No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL) ekspositsioon siiski ainult veidi suurem või isegi väiksem kui patsientidel, kes said maksimaalset soovitatavat annust.

Reproduktiiv- ja arengutoksilisus

Ei ole leitud tõendeid diflunisaali toime kohta rottide viljakusele, kuid on tõendatud, et see pikendab rottide tiinusperioodi pikkust. Diflunisaal ei ole hiirtel, rottidel ja makaakidel näidanud arengutoksilisust. Emaslooma raske hemolüütiline aneemia tekkis üksnes küülikutel ja põhjustas loodetes arengutoksilisust.

Toksilisus noorloomadele

Andmed näitavad, et diflunisaal on vastsündinud rottidele ja koertele toksilisem kui täiskasvanud loomadele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos (E460) (PH 101)
Eelželatiniseerituditärklis (E1422)
Naatriumkroskarmelloos (E468)
Hüdrofoobne kolloidne ränidioksiid (E551)
Magneesiumstearaat
Hüdroksüpropüülmetüülselluloos/hüpromelloos (E464) 2910 E5
Makrogool 3350 (E1521)
Titaandioksiid (E171)
Päikeseloojangukollane (E110) alumiiniumlakk
Puhastatud vesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on tihendiga polüpropüleenist avamist tuvastada võimaldav lapsekindel keeratav kork. Pakendis on 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1929/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusuanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP JA PUDELI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Attrogy 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid
diflunisaal

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 250 mg diflunisaali

3. ABIAINED

Päikeseloojangukollane FCF (E 110)

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

100 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Lisateabe saamiseks lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Purpose Pharma International AB
114 46 Stockholm
Rootsi

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/25/1929/0001

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Attrogy [ainult välispakend]

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Attrogy 250 mg õhukese polümeerikattega tabletid diflunisaal

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis on Attrogy ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Attrogy kasutamist
3. Kuidas Attrogyt kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Attrogyt säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis on Attrogy ja milleks seda kasutatakse

Attrogy sisaldab toimeainet diflunisaali.

Attrogyt kasutatakse järgmistel patsientidel.

- Perekondliku transtüretiini-vahendatud amüloidoosi raviks 1. staadiumi polüneuropaatiaga täiskasvanutel. See on pärilik haigus, mille korral kogunevad organismi, sealhulgas närve ümbritsevasse koesse amüloidi kiud. 1. staadiumis tekivad inimestel sellised sümptomid nagu nahakirvendus, tuimus või nõrkus, eelkõige jalgades või jalalabades.
- Perekondliku transtüretiini-vahendatud amüloidoosi 2. staadiumi polüneuropaatiaga täiskasvanutel. See on pärilik haigus, mille korral kogunevad organismi, sealhulgas närve ümbritsevasse koesse amüloidi kiud. 2. staadiumis võib inimestel tekkida suurem käe- ja jalalabade nahakirvendus, tuimus või nõrkus, mis raskendab kõndimist või igapäevaste toimingute tegemist.

Perekondliku transtüretiini-vahendatud amüloidoosiga patsientidel on transtüretiini valk defektne ja laguneb kergesti. Lagunenud valgust tekib kiuline aine – amüloidi kiud –, mis kogunevad organismi kudedesse ja elunditesse, takistades nende normaalset toimimist.

Attrogy stabiliseerib transtüretiini, sidudes selle nii, et see muutub stabiilseks ja enam ei lagune. See takistab ebanormaalsetel valgufragmentidel moodustada kahjulikke amüloidi kiude.

2. Mida on vaja teada enne Attrogy kasutamist

Ärge kasutage Attrogyt järgmistel juhtudel.

- Kui olete diflunisaali või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.
- Kui teil on varem esinenud selliseid sümptomeid nagu äge astma, lööve, ninavoolus või nahaturse pärast atsetüülsalitsüülhapet (aine, mida sisaldavad paljud valu- ja palavikku alandavad ravimid) sisaldavate ravimite või mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d)

(nt ibuprofeen, naprokseen, diklofenak, tselekoksiib) võtmist palaviku, valu ja põletiku leevendamiseks.

- Kui teil on veritsus maos või sooltes.
- Kui teil on südamepuudulikkus.
- Kui teil on rasked neeruprobleemid.
- Kui teil on rasked maksaprobleemid.
- Kui teil on 3. rasedustrimester.
- Kui toidate last rinnaga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Attrogy kasutamist pidage nõu oma arstiga.

- Kui te võtate MSPVA-d (nt ibuprofeen, naprokseen, diklofenak või tselekoksiib), eelkõige kui olete üle 65 aasta vana, peaksite enne selle ravimi võtmist pidama nõu oma arstiga.
- Kui teil on või on olnud mao- või soolehaavandid.
- Kui teil on varem esinenud südame- või vereringeprobleeme, näiteks kõrge vererõhk, kui süda ei pumpa piisavalt verd ja see põhjustab raskendatud hingamist, väsimust ja pahkluu turset, kui teil on südamehaigus, mida põhjustab südamelihast varustavate veresoonte ahenemine või ummistumine, kui verevool teie jalgade ja käsivarte arterites on vähenenud, kui teil on aju varustavate veresoonte haigus.
- Kui teil on lipiidisaldus (nt kolesterool) veres suurenenud, kui olete suitsetaja ja/või kui teil on südame teatud tüüpi elektriline kõrvalekalle ehk pika QT-intervalli sündroom.
- Kui teil on vähenenud neerufunktsioon või kui teil on suhkurtõbi, sest dehüdratsiooni korral võib tekkida neeruprobleeme. Samal põhjusel pidage enne kasutamist nõu arstiga, kui te ei ole tarbinud vedelikku või olete kaotanud vedelikku pideva oksendamise või kõhulahtisuse tõttu.
- Kui teie südame- või maksatalitus on vähenenud või on maksafunktsiooni testide tulemused normist erinevad, kui teil on probleemevere hüübimisega või kui te võtate vere vedeldamiseks kasutatavaid ravimeid.
- Kui teil on infektsiooni tunnuseid või sümptomeid.
- Kui teil on probleeme silmadega või kui teil tekib uusi silmaprobleeme, sest soovitatav on silmi kontrollida.
- Kui teil on või on varem olnud astma või hingamisprobleemid.

Lapsed ja noorukid

Attrogy ei ole ette nähtud kasutamiseks lastel ega alla 18-aastastel noorukitel, sest neil ei ole perekondliku transtüretiini-vahendatud amüloidoosi sümptomeid.

Muud ravimid ja Attrogy

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

See on eriti oluline, kui kasutate mõnda järgmistest ravimitest.

- Alumiiniumhüdroksiidi sisaldavad antatsiidid (kasutatakse kõrvetiste korral). Kui võtate antatsiide, peate jätma Attrogy ja antatsiidravimite võtmise vahele 2-tunnise vahe.
- Atsetasolamiid (kasutatakse glaukoomi korral).
- Metotreksaat (kasutatakse vähi ja reumaatiliste haiguste raviks).
- Varfariin ja muud suukaudsed antikoagulandid ning trombotsüütide agregatsiooni vastased ravimid (kasutatakse trombide ennetamiseks).
- Atsetüülisalisüülhape (paljudes valuvaigistites ja palavikku alandavates ravimites sisalduv aine).
- Indometatsiin ja muud MSPVA-d (kasutatakse palaviku, valu ja põletiku leevendamiseks).
- Tsüklosporiin ja takroliimus (kasutatakse siiratud elundite äratõukereaktsiooni vältimiseks).
- Kõrge vererõhu või arütmia raviks kasutatavad ravimid.
- Diureetikumid, nt hüdroklorotiasiid, furosemiid, amiloriid (kasutatakse vedelikupeetuse korral).
- Liitium (kasutatakse bipolaarse meeleoluhäire korral).
- Kortikosteroidid (kasutatakse põletiku raviks).

- Selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid (tuntud kui SSRI) (kasutatakse depressiooni korral).

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus

Esimese 6 raseduskuu jooksul ei tohi Attrogyt võtta, v.a juhul, kui see on teie arsti soovitusel tingimata vajalik. **Ärge** võtke Attrogyt, kui olete raseduse viimases trimestris.

See ravim võib kahjustada loodet või põhjustada probleeme sünnitusel. See võib põhjustada sündimata lapsel neeru- ja südameprobleeme. See võib mõjutada teie ja teie imiku kalduvust verejooksudele ning põhjustada sünnituse hilinemist või pikenemist.

Kui kasutate seda ravimit pikema aja kui mõne päeva jooksul alates 20. rasedusnädalast, soovib arst täiendavat jälgimist. Selle põhjuseks on asjaolu, et Attrogy võib põhjustada sündimata imikul neeruprobleeme, mistõttu võib väheneda emakas imikut ümbritseva vedeliku hulk (oligohüdramnion) või kitsendada veresoont (arterioosjuha) lapse südames. Peate lõpetama selle ravimi võtmise enne 28. rasedusnädalat.

Imetamine

Ärge kasutage Attrogyt, kui toidate last rinnaga. Attrogy toimeaine diflunisaal eritub inimese rinnapiima.

Fertiilsus

Attrogy kasutamine võib vähendada naiste viljakust ja seda ei soovitata kasutada rasestuda soovivatel naistel.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Eeldatavasti ei mõjuta see ravim teie autojuhtimise ega masinate käsitlemise võimet.

Attrogy sisaldab päikeseloojangukollast FCF (E 110)

Võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Attrogy sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ühes tablettis ja on seega põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Attrogyt kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Soovitatav annus on üks 250 mg tablett, mida võetakse kaks korda ööpäevas.

Tabletid on soovitatav tervelt alla neelata. Võimaliku mõrkja maitse tõttu ei soovitata tablette purustada ega närida. Soovitatav on võtta tablette koos toiduga, et vähendada soovimatut mõju maole ja soolestikule. Kui võtate antatsiide, pidage enne Attrogy tablettide võtmist 2 tunnine vahe.

Kui te võtate Attrogyt rohkem, kui ette nähtud

Võtke nõu saamiseks viivitamata ühendust arsti või apteekriga.

Kui te unustate Attrogyt võtta

Kui teil on annus vahele jäänud, oodake, kuni on aeg võtta järgmine annus. Seejärel võtke tablett tavapärasel viisil.

Ärge võtke kahekordset annust, kui tablett jäi eelmisel korral võtmata.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Masked kõrvaltoimed

Lõpetage Attrogy võtmine ja võtke kohe ühendust oma arstiga, kui teil tekib mõni järgmistest kõrvaltoimetest.

Aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st):

- näo, huulte, keele, kõri, käte või jalgade turse. Need võivad olla angioödeemi sümptomid (äkiline turse, mida sageli põhjustab allergiline reaktsioon),
- naha kooremisega ulatuslik raske lööve, millega võib kaasneda palavik, gripitaolised sümptomid, villid suus, silmades ja/või suguelunditel. Need võivad olla eluohtliku reaktsiooni sümptomid, mida nimetatakse Stevensi-Johnsoni sündroomiks.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- sooleverejooksu tunnused, näiteks veri roojas (väljaheites), must tõrvjas väljaheide, veriokse või tumedad osakesed, mis näevad välja nagu jahvatatud kohv.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10st)

- Seedehäire või kõrvetised (düspepsia)

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st):

- viiruslik maopõletik
- mao- ja soolevalu
- kõhulahtisus
- iiveldus
- oksendamine
- kõhukinnisus
- kõhupuhitus
- mao või soole rebend (perforatsioon)
- mao- või sooleverejooks
- maohappe sisu tagasivool söögitorusse (gastroösofageaalne reflukshaigus)
- täiskõhutunne pärast väikese koguse toidu söömist (varajane täiskõhutunne)
- peavalu
- pearinglus
- kõrge silmarõhk (okulaarne hüpertensioon)
- unehäired (unetus)
- väsimus
- unisus
- lööve
- higistamine
- kumin kõrvades (tinnitus)
- neerupuudulikkus
- südamepuudulikkus
- rindkerevalu

- nahapõletik (dermatiit)
- nahapunetus (erüteem)
- kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- vedelikupeetus (ödeem)
- punaste vereliblede osakaalu vähenemine (hematokrit on madal)
- peitveri väljaheites (peitvere analüüs positiivne)
- ebanormaalselt suur valgusisaldus uriinis (proteinuuria)

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100st)

- äkiline raske allergiline reaktsioon koos hingamisteede lihaste liigse kokkutõmbumisega, mis põhjustab hingamisraskusi (äge anafülaktiline reaktsioon bronhospasmiga)
- vedelikupeetus südame ümber (angioödeem)
- palavik, külmavärinad, lihase- või liigesevalu, normist erinevad maksa- või neeruanalüüsid, normist erinevad vereanalüüsid, nahalööve või naha kollasus (ülitundlikkussündroom)
- mao- või peensoole haavand (peptiline haavand)
- isutus
- mao limaskesta põletik (gastriit)
- veriokse (hematemees)
- allergilistest reaktsioonidest tingitud väikeste veresoonte põletik (ülitundlikkusvaskuliit)
- eluohtlik reaktsioon gripilaadsete sümptomitega ning villidega nahal, suu ja silmade ümbruses ja suguelunditel (toksiline epidermaalne nekrolüüs)
- nahareaktsioon, mis põhjustab punaseid täppe või laike nahal ja võib välja näha nagu märklaud, millel on tumepunane südamik ja selle ümber kahvatupunased rõngad (multiformne erüteem).
- raske nahahaigus, mis põhjustab naha pealmiste kihtide ulatuslikku irdumist ja koorumist koos palavikuga (eksfoliativne dermatiit) suu ja huulte põletikuga (haavandiline stomatiit)
- suu limaskesta põletik (stomatiit)
- valgustundlikkus (fotosensitiivsus)
- sügelus (*pruritus*)
- keha niiskete pindade, näiteks suu sisepinna (limaskestade) kuivus
- neerutorukeste põletik (interstitsiaalne nefriit)
- naha ja silmade kollasus (kollatõbi), mõnikord koos palavikuga
- sapi vähenenud väljavool maksast ummistuse tõttu (kolestaas)
- maksatalitluse normist erinevad analüüsitulemused
- maksapõletik (hepatiit)
- jämesoolepõletiku süvenemine (koliidi ägenemine)
- Crohni tõve süvenemine
- nahakirvendus või torkiv tunne, nõgeslööve (urtikaaria)
- valulik urineerimine (düsuuria)
- neeruprobleemid (neerupuudulikkus)
- sümptomite kombinatsioon, sh turse, kõrge vererõhk ja uriinierituse vähenemine, mis on tingitud neerude filtreerimisüksuste põletikust (nefrootiline sündroom)
- veri uriinis (hematuuria)
- must tõrvjas väljaheide (veriroe)
- nõrkustunne (asteenia)
- südamepekslemine
- minestamine (sünkoop)
- peapööritus (vertiigo)
- minestamistunne
- õhupuudus (düspnoe)
- närvilisus
- depressioon
- hallutsinatsioonid
- segasus

- ajutised nägemishäired, sealhulgas nägemise ähmastumine
- lihasekrampid
- surina tunne (paresteesia)
- vereliistakute ehk vere hüübimist soodustavate rakkude väike sisaldus (trombotsütopeenia)
- neutrofiilide (teatud valgeliblede) väike sisaldus (neutropeenia)
- vere teatud valgeliblede granulotsüütide (olulised põletiku vastu võitlemiseks) väga väike sisaldus (agranulotsütoos)
- luuüdi ei tooda uusi vererakke (aplastiline aneemia)
- punaste vereliblede ülemäärane lagunemine (hemolüütiline aneemia)

Väga harv (võib esineda kuni 1 inimesel 10 000st)

- ninavoolus (riniit)
- astma
- vereanalüüsides täheldatud maksaensüümide (transaminaaside) sisalduse suurenemine
- allergiast (allergilisest vaskuliidist) tingitud väikeste veresoonte põletik.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** ([vt V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Attrogyt säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud etiketil ja karbil pärast märget „Kõlblik kuni“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Attrogy sisaldab

- Toimeaine on diflunisaal. 1 tablett sisaldab 250 mg diflunisaali.
 - Teised koostisosad on mikrokristalliline tselluloos (E460), eelgeelistatud tärklis (E1422), naatriumkroskarmelloos (E468), hüdrofoobne kolloidne ränidioksiid (E551), magneesiumstearaat, hüpromelloos (E464), makrogool 3350 (E1521), titaandioksiid (E171), päikeseloojangukollane FCF (E 110), puhastatud vesi.
- See ravim sisaldab päikeseloojangukollast FCF (E110), vt lõik 2.

Kuidas Attrogy välja näeb ja pakendi sisu

Ravim on heleoranž kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett plastpudelis, millel on keeratav plastkork. Seda turustatakse 100 tabletti sisaldavates pakendites.

Müügiloa hoidja

Purpose Pharma International AB

Grev Turegatan 13b

114 46 Stockholm

Rootsi

e-post: regulatory@purposepharma.com

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.