

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Attrogy 250 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 250 mg diflunisaalia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 60 mikrogrammaa paraoranssia (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vaaleanoranssi, kapselin muotoinen, kaksoiskupera päällystetty tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”D250” ja toisella puolella ei ole mitään. Tabletin leveys on 6,35 mm ja pituus 14,29 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Attrogy on tarkoitettu perinnöllisen transtyretiinivälitteisen amyloidoosin (hATTR-amyloidoosi) hoitoon aikuispotilailla, joilla on vaiheen 1 tai 2 polyneuropatia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Diflunisaalin suositusannos on yksi 250 mg:n tabletti kaksi kertaa vuorokaudessa. Tabletit tulisi ottaa mieluiten ruoan kanssa maha-suolikanavaan kohdistuvien haittavaikutusten riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Iäkkäät henkilöt

Diflunisaalin käytössä on noudatettava varovaisuutta iäkkäillä potilailla, jotka ovat muita alttiimpia haittavaikutuksille. Annosta ei ole tarpeen muuttaa iäkkäillä potilailla (≥ 65 -vuotiailla), joilla ei ole vaikeaa munuaisten tai maksan vajaatoimintaa (ks. jäljempänä ja kohdat 4.3 ja 4.4). Hoitoa on arvioitava säännöllisin väliajoin, ja se on lopetettava, jos havaittavaa hyötyä ei ole tai jos potilas ei siedä hoitoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Koska diflunisaali ja sen tärkeimmät metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisissa, sen puoliintumisaika pitenee potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Diflunisaali on vasta-aiheinen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ($GFR \leq 30$ ml/min) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (Child-Pughin luokka A tai B). Diflunisaali on vasta-aiheinen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka C; ks. kohta 4. 3).

Pediatriset potilaat

Diflunisaalin käytölle pediatriassa potilailla hATTR-amyloidoosin käyttöaiheessa ei ole aiheellista tarkoitusta.

Antotapa

Tablettien murskaamista tai pureskelua ei suositella niiden mahdollisesti karvaan maun vuoksi. Antasidilääkkeitä käyttävien potilaiden on pidettävä kahden tunnin tauko diflunisaalin ja haponestolääkkeiden ottamisen välillä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle

Ristireaktion riskistä johtuen sellaiset aiemmat tapahtumat, kuten akuutit astmakohtaukset, urtikaria, nenätulehdus tai angioödeema, joita asetyylisalisyylihappo tai muut NSAID-lääkkeet jouduttavat.

Aktiivinen maha-suolikanavan verenvuoto.

Vaikea sydämen vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Vaikea munuaisten vajaatoiminta ($GFR \leq 30$ ml/min) (ks. kohta 4. 4).

Vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C; ks. kohta 4.4).

Käyttö raskauden viimeisen kolmanneksen aikana ja imettävät äidit (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

NSAID-lääkkeitä (joihin diflunisaali lukeutuu) pitkään käyttävien potilaiden on oltava lääkärin säännöllisessä seurannassa haittavaikutusten varalta. Vanhemmat potilaat ovat erityisen alttiita NSAID-lääkkeiden haittavaikutuksille, etenkin maha-suolikanavan verenvuodolle ja puhkeamiselle, jotka voivat johtaa kuolemaan. NSAID-lääkkeiden pitkittynyttä käyttöä näillä potilailla ei suositella. Jos hoidon jatkaminen on tarpeen, potilaita on seurattava säännöllisesti.

Samanaikaista käyttöä NSAID-lääkkeiden kanssa, mukaan lukien syklo-oksigenaasi-2:lle spesifit estäjät, on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Vaikutukset maha-suolikanavaan

Diflunisaalin käytössä on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on aiemmin ollut maha-suolikanavan verenvuotoa tai haavaumia. Potilailla, joilla on aktiivisia mahalaukun tai pohjukaissuolen limakalvon haavaumia, hoito on aloitettava vain, jos hoidon mahdollinen hyöty on suurempi kuin haittavaikutusten riski.

Kaikkien NSAID-lääkkeiden käytön yhteydessä on ilmoitettu hoidon eri vaiheissa tapahtuneesta maha-suolikanavan verenvuodosta, haavaumista tai puhkeamisesta, mikä voi olla hengenvaarallista. Tätä on tapahtunut ennako-oireiden kanssa tai ilman niitä taikka aikaisempiin vakaviin maha-suolikanavan tapahtumiin liittyen tai ilman niitä. Riskin pienentämiseksi on harkittava, että potilaita, joilla on maha-suolikanavan haittavaikutusten riski NSAID-lääkkeistä johtuvien maha-suolikanavan

vaikutusten takia, on seurattava tiiviisti ja heille on annettava tavanomaista ennalta ehkäisevää hoitoa, kuten protonipumpun estäjiä.

Hoito on lopetettava, jos potilaalla esiintyy maha-suolikanavan verenvuotoa tai haavaumia.

Vaikutukset munuaisiin

Diflunisaalihoitoa saaneiden potilaiden akuutista interstitiaalnefritista sekä hematuriasta, proteinuriasta ja toisinaan nefroottisesta oireyhtymästä on saatu ilmoituksia.

Munuaisten prostaglandiineilla on merkittävä rooli munuaisperfuusion ylläpitämisessä. Siten NSAID-lääkkeiden anto voi nopeuttaa munuaisten vajaatoiminnan etenemistä potilailla, joiden munuaisverenvirtaus on heikentynyt. Suurimmassa riskissä ovat potilaat, joilla on munuaisten tai maksan toimintahäiriö, diabetes mellitus, korkea ikä, solunulkoinen volyymivaje, sydämen vajaatoiminta, sepsis tai jotka käyttävät samaan aikaan jotakin munuaistoksista lääkevalmistetta. NSAID-lääkitystä on käytettävä varoen, ja munuaisten toimintaa on seurattava kaikilla potilailla, joiden munuaisreservi voi olla heikentynyt lievästi tai kohtalaisesti. NSAID-hoidon lopettaminen johtaa yleensä hoitoa edeltävän tilan palautumiseen. Diflunisaalia ei ole tutkittu ATTR-amyloidoosia sairastavilla potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai loppuvaiheen munuaissairaus, eikä sitä saa käyttää näillä potilailla (ks. kohta 4.3).

Koska diflunisaali ja sen tärkeimmät konjugoituneet metaboliitit eliminoituvat pääasiassa munuaisten kautta, potilaita, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt huomattavasti, on seurattava tarkasti.

Kardiovaskulaariset ja serebrovaskulaariset vaikutukset

Potilaita, jotka ovat sairastaneet verenpainetautia ja/tai lievää tai keskivaikeaa sydämen vajaatoimintaa, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti, koska nesteen kertymisestä ja ödeemasta on saatu ilmoituksia NSAID-hoidon yhteydessä.

Kliinisistä tutkimuksista ja epidemiologisista tiedoista käy ilmi, että joidenkin NSAID-lääkkeiden käyttöön (etenkin suurina annoksina ja pitkäaikaisessa hoidossa) voi liittyä pieni suurentunut tromboottisten valtimotapahtumien riski (esimerkiksi sydäninfarkti tai aivohalvaus). Tietoja on liian vähän diflunisaaliin liittyvän kyseisen riskin poissulkemiseksi.

Potilaita, joilla on hoitamaton hypertensio, sydämen vajaatoiminta, diagnosoitu iskeeminen sydänsairaus, ääreisvaltimosairaus ja/tai aivo- ja verisuonitauti, tulee hoitaa diflunisaalilla vain huolellisen harkinnan jälkeen. Vastaavaa harkintaa tarvitaan ennen pitkäaikaisen hoidon aloittamista potilailla, joilla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä (kuten hypertensio, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tupakointi, pidentynyt QTc-aika).

Infektiot

Diflunisaalia on käytettävä erityisen huolellisesti, jos potilaalla on infektio, koska se saattaa peittää tulehduksen tavanomaiset merkit ja oireet.

Verihiutaleiden toiminta

Diflunisaali estää verihiutaleiden toimintaa. Diflunisaalia saavia potilaita, joihin muutokset verihiutaleiden toiminnassa saattavat vaikuttaa haitallisesti, kuten potilaat, joilla on hyytymishäiriöitä tai antikoagulanttilääkitys, on seurattava huolellisesti.

Silmiin liittyvät vaikutukset

Kohdassa 4.8 luetelluista NSAID-lääkkeistä on ilmoitettu silmiin liittyviä haittavaikutuksia. Siksi on suositeltavaa, että diflunisaalihoitoa aikana silmävaivoja saaville potilaille tehdään silmätutkimus.

Hengityselinsairauden paheneminen NSAID-lääkityksen yhteydessä

Diflunisaalia on käytettävä varoen potilailla, joilla on tai on ollut keuhkoastma. NSAID-lääkkeiden on ilmoitettu nopeuttavan bronkospasmin kehittymistä joillakin potilailla.

Vaikutukset maksaan

Diflunisaalia saanut potilas, jolla on merkkejä tai oireita maksasairaudesta tai havaittu kokeissa poikkeavuutta maksan toiminnassa, on tutkittava maksan toimintaan kohdistuvien vakavampien vaikutusten arvioimiseksi. Jos poikkeavat maksatestien tulokset jatkuvat tai heikkenevät edelleen taikka potilaalla ilmenee maksasairauden merkkejä tai oireita tai systeemisiä oireita, kuten eosinofiliaa tai ihottumaa, diflunisaalin käyttö on lopetettava.

Apuaineet

Attrogy sisältää atsoväriainetta paraoranssi alumiinilakka (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

Tässä lääkkeessä on alle 1 mmol natriumia (23 mg) tabletissa eli se on käytännössä natriumiton.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Diflunisaalin käyttöä seuraaviin lääkevalmisteisiin yhdistettynä on vältettävä:

Asetatsoliamidi

Tapausselostukset viittaavat siihen, että metabolisen asidoosin riski kasvaa, kun asetatsoliamidia käytetään samanaikaisesti salisyylihappojohdosten kanssa. Kokeelliset tutkimukset osoittavat, että salisyylihappojohdannaiset, kuten diflunisaali, suurentavat vapaan farmakologisesti aktiivisen asetatsolamidin pitoisuutta.

Antikoagulantit

NSAID-lääkkeet estävät verihiutaleiden kasautumista, ja niiden on osoitettu pitkittävän verenvuotoa joillakin potilailla. Diflunisaalihoitoa saavia potilaita, joilla on ennestään hyytymishäiriöitä tai jotka saavat samanaikaisesti antikoagulanttihoitoa, tulee seurata huolellisesti. Tämä koskee kaikkia antikoagulanttihoitoja, mukaan lukien K-vitamiiniantagonistit (esim. varfariini), hepariinit ja suorat antikoagulantit (DOAC:t, esim. rivaroksabaani). Suun kautta otettavien antikoagulanttien annostusta voi olla tarpeen mukauttaa.

Indometasiini

Diflunisaali vähentää indometasiinin munuaispuhdistumaa ja glukuronidaatiota, mikä johtaa indometasiinipitoisuuksien huomattavaan nousuun plasmassa.

Metotreksaatti

Diflunisaali voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa, jolloin metotreksaatin erittyminen vähenee. Diflunisaali voi myös kilpailla metotreksaatin erittymisestä vastaavista kuljettajaproteiineista (esim. OAT1 ja OAT3).

Muut NSAID-lääkkeet ja asetyylisalisyylihappo

Diflunisaalin ja NSAID-lääkkeiden (mukaan lukien syklo-oksigenaasi-2:lle selektiiviset estäjät) samanaikaista käyttöä ei suositella maha-suolikanavaan kohdistuvan toksisuuden kasvaneen mahdollisuuden vuoksi.

Kortikosteroidit

NSAID-lääkkeiden käyttöön liittyvä maha-suolikanavan verenvuodon ja haavaumien riski kasvaa, kun sitä käytetään kortikosteroidien kanssa.

Takrolimuusi

Nefrotoksisuuden riski mahdollisesti suurentuu, kun NSAID-lääkkeitä annetaan takrolimuusin kanssa.

Verihiutaleiden toimintaa estävät aineet ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI-lääkkeet).

Maha-suolikanavan verenvuodon riski kasvaa NSAID-lääkkeiden samanaikaisen käytön kanssa.

Yhdistelmät, jotka edellyttävät erityisiä varotoimia tai annoksen muuttamista:

Antasidit

Alumiinihydroksidin samanaikainen käyttö vähentää diflunisaalin imeytymistä. Lääkevalmisteiden ottamisen välillä on oltava kaksi tuntia.

Siklosporiini

NSAID-lääkkeiden antaminen samanaikaisesti siklosporiinin kanssa on yhdistetty siklosporiinin aiheuttaman toksisuuden lisääntymiseen, mikä johtuu mahdollisesti munuaisten prostasykliinin synteessin vähenemisestä. NSAID-lääkkeitä on käytettävä varoen potilailla, jotka käyttävät siklosporiinia, ja munuaisten toimintaa on seurattava huolellisesti.

Verenpainelääkkeet

Joidenkin antihypertensiivisten lääkkeiden, kuten ACE:n estäjien, beetasalpaajien ja diureettien, antihypertensiiviset vaikutukset voivat vähentyä NSAID-lääkkeiden samanaikaisen käytön kanssa. Siksi olisi noudatettava varovaisuutta, kun harkitaan NSAID-hoidon lisäämistä antihypertensiivistä hoitoa saavan potilaan hoitoon.

Sydänglykosidit

Seerumin digoksiinipitoisuuden noususta on saatu ilmoituksia asetyylisalisyylihapon, indometasiinin ja muiden NSAID-lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä. Tämän vuoksi digoksiinin ja NSAID-lääkkeiden samanaikaisen käytön aloittamisen tai lopettamisen yhteydessä on seurattava tarkoin seerumin digoksiinipitoisuuksia

Diureetit

NSAID-lääkkeet saattavat heikentää diureettien vaikutusta. Diureetit voivat lisätä NSAID-lääkkeiden nefrotoksisuuden riskiä.

Litium

Indometasiinin ja litiumin samanaikainen käyttö johti kliinisesti merkittävään plasman litiumpitoisuuden suurenemiseen ja munuaisten litiumpuhdistuman vähenemiseen psykiatrisilla potilailla ja muilla potilailla, joilla plasman litiumpitoisuus oli vakaassa tilassa. Tämän vaikutuksen on katsottu johtuvan prostaglandiinisynteesin estymisestä, ja samanlainen vaikutus kuin muilla NSAID-lääkkeillä on mahdollinen. Jos potilaalle annetaan samanaikaisesti NSAID-lääkettä ja litiumia, häntä on tarkkailtava huolellisesti litiumtoksisuuden merkkien varalta. Lisäksi seerumin litiumpitoisuuden seurantatiheyttä on lisättävä tällaisen yhdistelmähoidon alussa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Diflunisaalin käyttö voi aiheuttaa 20. raskausviikosta alkaen lapsiveden niukkuutta sikiön munuaisten vajaatoiminnan seurauksena. Tämä voi ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen, ja tilanne yleensä korjaantuu, kun hoito lopetetaan. Lisäksi on saatu ilmoituksia valtimotiehyen kuroutumisesta toisen raskauskolmanneksen aikana annetun hoidon jälkeen. Useimmat ongelmat ovat hävinneet, kun hoito on lopetettu. Siksi diflunisaalia ei pidä antaa raskauden ensimmäisen ja toisen kolmanneksen aikana, ellei se ole aivan välttämätöntä. Jos diflunisaalihoito on välttämätöntä, lapsiveden niukkuutta ja valtimotiehyen kuroutumista on seurattava raskauden 20. raskausviikosta alkaen raskauden viimeiseen

kolmannekseseen (viikko 28) asti, jonka jälkeen diflunisaalihoito on vasta-aiheista. Diflunisaalin käyttö on lopetettava, jos havaitaan lapsiveden niukkuutta ja valtimotiehyen kuroutumista.

Raskauden viimeisen kolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät voivat altistaa sikiön seuraaville:

- kardiopulmonaarinen toksisuus (valtimotiehyen ennenaikainen supistuminen/sulkeutuminen ja keuhkoverenpainetauti)
- munuaisten vajaatoiminta (ks. edellä).

Äiti raskauden loppuvaiheessa ja vastasyntynyt:

- verenvuodon keston mahdollinen pitkittyminen, hyytymistä estävä vaikutus, mitä voi esiintyä myös hyvin pienillä annoksilla
- kohdun supistelun estyminen, minkä vuoksi synnytys viivästyy tai pitkittyy.

Näin ollen diflunisaali on vasta-aiheinen raskauden viimeisen kolmanneksen aikana (ks. kohta 4.3).

Imetys

Diflunisaalia erittyy ihmisen rintamaitoon siinä määrin, että vaikutukset imetettävään vastasyntyneeseen/imeväiseen ovat todennäköisiä. Diflunisaali on vasta-aiheinen imetyksen aikana (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Diflunisaalin käyttö saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Diflunisaalihoidon lopettamista on harkittava naisilla, joilla on vaikeuksia tulla raskaaksi tai jotka ovat hedelmällisyystutkimuksissa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Diflunisaalin ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita tai vaikutuksen odotetaan olevan vain vähäinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Diflunisaalin yleisimmät ja merkittävimmät haittavaikutukset liittyivät maha-suolikanavaan.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen (SOC) ja seuraavan vakiintuneen esiintyvyyttä kuvaavan luokituksen mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000 - < 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Taulukko 1 Haittavaikutustaulukko

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Infektiot		Virusperäinen mahalaukun ja suoliston tulehdus		
Veri ja imukudos			Trombosytopenia, neutropenia, agranulosytoosi, aplastinen anemia, hemolyyttinen anemia	
Immuunijärjestelmä			Akuutti anafylaktinen reaktio, johon liittyy bronkospasmi, angioödeema, yliherkkyysovaskuliitti, yliherkkyysoireyhtymä	
Psyykkiset häiriöt			Masennus, hallusinaatiot, hermostuneisuus, sekavuus	
Hermosto		Päänsärky, huimaus, uneliaisuus, unettomuus	Huimaus, pyöritys, tuntoharhat	
Silmät		Okulaarinen hypertensio	Ohimenevät näköhäiriöt, mukaan lukien näön sumentuminen	
Kuulo ja tasapainoelin		Tinnitus		
Sydän		Sydämen vajaatoiminta	Sydämentykytys, pyörtäminen	
Verisuonisto		Korkea verenpaine		Allerginen vaskuliitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Dyspnea	Nenätulehdus, astma
Ruoansulatuselimistö	Dyspepsia	Kipu mahalaukun tai suoliston alueella, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ilmavaivat, mahalaukun tai suoliston puhkeaminen ja verenvuoto, gastroesofageaalinen refluksaus	Mahalaukun tai pohjukaissuolen limakalvon haavauma, anoreksia, gastriitti, verioksentus, meeleena, haavainen stomatiitti, koliitin paheneminen ja Crohnin tauti	
Maksa ja sappi			Keltaisuus, johon liittyy toisinaan kuumetta, kolestaasi, poikkeava maksan toiminta, hepatiitti	Kohonnut transaminaasipitoisuus

Elinluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma, hikoilu, dermatiitti, ihon punoitus	Kutina, kuivat limakalvot, suutulehdus, valoherkkyys, nokkosihottuma, erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, hilseilevä dermatiitti	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihaskouristukset	
Munuaiset ja virtsatiet		Munuaisten vajaatoiminta, proteinuria	Dysuria, munuaisten vajaatoiminta, munuaisen välikudoksen tulehdus, hematuria, munuaiskerästulehdus	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Väsymys, ödeema, perifeerinen turvotus, rintakipu, varhainen kylläisyys	Astenia, ruokahalun menettäminen	
Tutkimukset		Positiivinen ulosteen piiloveritesti, hematokriitin lasku		

Muutamilla diflunisaalilla hoidetuilla potilailla on ilmoitettu ilmeisestä yliherkkysoireyhtymästä. Siihen viittaavat seuraavat oireet: kuume, vilunväristykset, vakavuudeltaan erasteiset ihoreaktiot, maksan toiminnan muutokset, keltaisuus, leukopenia, trombositopenia, eosinofilia, yleistynyt suonensisäinen hyittyminen, munuaisten vajaatoiminta, adeniitti, nivelsärky, lihaskipu, artriitti, anoreksia, epätietoisuus ajasta, paikasta tai henkilöstä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) esitetyn kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yleisimpiä yliannostuksen yhteydessä havaittuja merkkejä ja oireita ovat uneliaisuus, huimaus, oksentelu, pahoinvointi, epigastriumkipu, maha-suolikanavan verenvuoto, ripuli, hyperventilaatio, takykardia, hikoilu, tinnitus, epätietoisuus ajasta, paikasta tai henkilöstä, tokkuraisuus, kiihtyneisyys ja kooma. Ilmoituksia on saatu myös heikentyneestä virtsanerityksestä sekä sydämen ja hengityksen pysähtymisestä. Pienin pelkkää diflunisaalia sisältänyt annos, johon liittyi ilmoitus kuolemantapauksesta, oli 15 g. Kuolemasta ilmoitettiin myös useiden lääkkeiden yliannostuksen yhteydessä, jossa diflunisaalia oli otettu 7,5 g.

Jos yliannostus on tapahtunut äskettäin, maha on tyhjennettävä oksettamalla tai mahahuuhtelulla. Potilasta on seurattava huolellisesti ja hänelle on annettava oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa hoitoa.

Munuaisten toimintaa on yritettävä ylläpitää, jotta lääkkeen poistuminen virtsan mukana helpottuisi. Koska proteiinisitoutuminen on korkeaa, hemodialyysia ei suositella. Munuaisten ja maksan toimintaa sekä potilaan kliinistä tilaa seurataan. Kouristuksia hoidetaan kohtauksia estävällä lääkityksellä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: salisyylihappo ja sen johdannaiset
ATC-koodi: NO2BA11

Vaikutusmekanismi

Diflunisaali on tetrameerisen transtyretiinin (TTR) voimakas stabilointiaine, joka stabiloi tehokkaasti tetrameerin dissosioitumista TTR-monomeereihin, jotka vastaavat amyloidoosin patologiasta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Menetelmä

Diflunisaalin tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa. N = 130 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan 250 mg diflunisaalia kahdesti vuorokaudessa (N = 64) tai vastaavasti lumelääkettä (N = 66) kahden vuoden ajan. Potilaiden ikä oli 18–75 vuotta, heillä oli biopsian perusteella todennettu amyloidikertymä, mutatoitunut TTR-genopositiivisuus, kliinisiä oireita ääreishermoston tai autonomisen hermoston neuropatiasta, ja he viettivät yleensä yli 50 % valveillaoloajastaan vuoteessa tai tuolissa (ECOG-suorituskyky < 3). Poissulkemisen perusteita olivat sensorimotorisen polyneuropatian vaihtoehtoiset syyt, rajallinen elinaikaennuste (< 2 vuotta), aiempi maksansiirto, vaikea sydämen vajaatoiminta (NYHA, luokka IV), munuaisten vajaatoiminta (arvioitu kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) ja meneillään oleva antikoagulaatiohoito. Tutkittujen potilaiden mutaatiojakauma oli V30M (n=71), L58H (n=15), T60A (n=15), S50R (n=4), F64L (n=4), D38A, S77Y, E89Q & V122I (n=2 potilasta), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S & I107F (n=1 potilas).

Ensisijaista päätetapahtumaa, eli polyneuropatian etenemisen eroa hoitojen välillä, mittaava testi oli Neuropathy Impairment Score plus 7 nerve tests (NIS+7). NIS+7-pisteet vaihtelevat 0 pisteestä (ei neurologisia puutoksia) 270 pisteeseen (ei havaittavaa ääreishermon toimintaa).

Tulokset

Potilaiden keski-ikä oli 60,2 vuotta, ja lähtötilanteen NIS+7-pisteiden keskiarvo oli 55,3. Potilaista 66,9 prosenttia oli miehiä ja 78,5 prosenttia valkoisia. 122/130 potilaalla (93,8 %) oli perinnöllinen amyloidinen polyneuropatia (FAP) vaiheessa 1 tai 2.

Alkutilanteen perusominaisuudet, TTR:n genotyyppitys ja polyneuropatian vaiheet hoitoryhmissä vastasivat toisiaan. Lähes kolmannes (30,8 %) potilaista tarvitsi tukea kävellessään, ja neljä potilasta kussakin hoitoryhmässä oli pyörätuolissa (FAP, vaihe 3). Tulospisteissä ei ollut lähtötilanteessa tilastollista eroa ryhmien välillä.

Potilaista 51,5 % keskeytti tutkimuslääkkeen käytön ennen kahden vuoden hoitajakson päättymistä (42,2 % diflunisaalia satunnaistetusti saaneista potilaista ja 60,6 % lumelääkehoitoa satunnaistetusti saaneista potilaista). Sairauden eteneminen ja ortotooppinen maksansiirto olivat hoidon keskeyttämisen yleisimmät syyt. Hoidon lopettamista edelsi merkitsevästi huonompi sairauden tila. Hoidon 12 kuukauden kuluttua lopettaneiden potilaiden 12 kuukauden NIS+7-pistemäärä oli merkitsevästi korkeampi. ITT-analyysi on esitetty alla.

Taulukko 2 Pitkittäisanalyysin tulokset ITT-populaatiossa

Muuttuja	Lähtötilanteen pisteet		Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen 12 kuukauden kohdalla (95 %:n luottamusväli)	Keskimääräinen ero lumelääkkeeseen 24 kuukauden kohdalla (95 %:n luottamusväli)
	Diflunisaali	Lumelääke		
NIS+7 (ensisijainen päätepiste)	51,57	59,00	6,4 (1,2; 11,6) p = 0,017	18,0 (9,9; 26,2) p < 0,001

Tulokset olivat riippumattomia suhteessa sukupuoleen, maantieteelliseen alueeseen tai sairauden vakavuuteen tutkimuksen alkaessa.

Suurimmalla osalla tutkituista potilaista (77,7 %) oli jokin kolmesta yleisimmästä yhden kohdan TTR-variantista. TTR-amyloidoosiin liittyy ainakin 100 muuta tällaista yhtä kohtaa koskevaa mahdollisuutta, jotka voivat aiheuttaa TTR-amyloidoosia. Niistä 19 oli edustettuna tutkimuksessa. Diflunisaalin vaikutusmekanismin odotetaan olevan muunnettavissa kaikkiin TTR-variantteihin, ja tutkimuksen tulosten odotetaan olevan valideja mutaatiosta riippumatta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Diflunisaali imeytyy lähes kokonaan, kun sitä käytetään hoitoannoksissa. Plasman huippupitoisuudet saavutetaan 2–3 tunnissa. Ruoka vaikuttaa diflunisaalin imeytymisnopeuteen mutta ei imeytymisen määrään.

Jakautuminen

Proteiineihin sitoutumisen aste plasmassa on suuri. Noin 98–99 % diflunisaalista plasmassa sitoutuu proteiineihin.

Kun kliininen annos on 250 mg kahdesti vuorokaudessa, plasman vakaan tilan diflunisaalipitoisuudet saavutetaan 4–5 vuorokauden kuluttua ja diflunisaalin eliminaation puoliintumisaika plasmassa on 8–10 tuntia. Kun diflunisaalia annetaan suurempina toistuvina annoksina kahdesti vuorokaudessa, diflunisaalin vakaan tilan pitoisuuksiin kuluva aika ja eliminaation puoliintumisaika plasmassa pitenevät suhteessa annokseen.

Metaboloituminen

Ihmisen plasmassa ei ole havaittu diflunisaalin metaboliitteja. Diflunisaali metaboloituu laajamittaisesti pääasiassa maksassa vaiheen 2 konjugoivien entsyymien välityksellä, ja sen konjugaatteja on tunnistettu virtsassa.

Eliminaatio

Ihmisillä diflunisaali metaboloituu pääasiassa muodostaen kaksi glukuronidikonjugaattia ja yhden sulfaattikonjugaatin. Ne ovat vesiliukoisia ja erittyvät virtsaan. Diflunisaalia erittyy myös pienempiä määriä virtsaan, noin 5 prosenttia otetusta annoksesta. Ikä, paino, sukupuoli ja etninen tausta eivät todennäköisesti vaikuta merkittävästi diflunisaalin eliminaatioon.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan annoksen toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten ei-kliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisillä. Nämä tutkimukset täydentävät tietoja tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa. Eri tutkimuksissa annokset / ihmisille tarkoitetut ekvivalenttiansiannokset, jotka eivät aiheuta altistuksissa havaittavaa haittavaikutusta (NOAEL), olivat kuitenkin vain hieman korkeampia tai jopa alempia kuin potilaiden saama suurin ihmisille tarkoitettu suositusannos.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Diflunisaalin vaikutuksista rottien hedelmällisyyteen, ei ole näyttöä, mutta sen on osoitettu pidentävän rottien tiineysaikaa. Diflunisaalin kehitystoksisuudesta hiirillä, rotilla ja jaavanmakakeilla ei ole näyttöä. Vakavaa maternaalista hemolyyttistä anemiaa tavattiin ainoastaan kaniineissa, mikä aiheutti kehitystoksisuutta sikiöissä.

Juveniili toksisuus

Tiedot viittaavat siihen, että diflunisaali on vastasyntyneille rotilla ja koirilla toksisempi kuin aikuisille eläimille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mikrokiteinen selluloosa (E460) (PH101)
Esigelatinoitu tärkkelys (E1422)
Kroskarmelloosinatrium (E468)
Silika, hydrofobinen kolloidinen (E551)
Magnesiumstearaatti
Hydroksipropyylimetyyliselluloosa (E464) 2910 E5/hypromelloosi
Makrogoli 3350 (E1521)
Titaanidioksidi (E171)
Paraoranssi alumiinilakka (E110)
Puhdistettu vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

HDPE-pullo, johon kuuluu lapsiturvallinen sinetöity polypropeeninen kierrekorkki, jossa on tiivistä. Pakkauskoko: 100 kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

Purpose Pharma International AB
Grev Turegatan 13b
114 46 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1929/001

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkitsevään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PAKKAUS JA PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Attrogy 250 mg kalvopäällysteiset tabletit
diflunisaali

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 250 mg diflunisaalia

3. LUETTELO APUAINEISTA

Paraoranssi FCF (E 110)

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kalvopäällysteinen tabletti

100 tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Ks. lisätietoja pakkausselosteesta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Purpose Pharma International AB
114 46 Tukholma
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1929/0001

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Attrogy [vain ulkopakkaus]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Attrogy 250 mg kalvopäällysteiset tabletit diflunisaali

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle, eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Attrogy on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Attrogy-valmistetta
3. Miten Attrogy-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Attrogyn säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Attrogy on ja mihin sitä käytetään

Attrogyn vaikuttava aine on diflunisaali.

Attrogy-valmistetta käytetään seuraavien sairauksien hoitoon:

- Aikuisten vaiheen 1 perinnöllinen transtyretiinivälitteinen amyloidoosi ja polyneuropatia, joka on perinnöllinen sairaus. Siinä kehon eri kudoksiin, myös hermojen ympärille, kertyy amyloidisäikeiksi kutsuttuja kuituja. Vaiheessa 1 oireina on kihelmöintiä, puutumista tai heikkoutta etenkin sääri- tai jaloissa.
- Aikuisten vaiheen 2 perinnöllinen transtyretiinivälitteinen amyloidoosi ja polyneuropatia, joka on perinnöllinen sairaus. Siinä kehon eri kudoksiin, myös hermojen ympärille, kertyy amyloidisäikeiksi kutsuttuja kuituja. Vaiheessa 2 oireet eli kihelmöinti, käsien ja jalkojen puutuminen tai heikkous voivat olla vaikeampia, mikä haittaa kävelemistä ja jokapäiväisissä tehtävissä suoriutumista.

Potilailla, joilla on perinnöllinen transtyretiiniamyloidoosi, transtyretiiniksi kutsuttu proteiini on viallinen ja hajoaa helposti. Hajonnut proteiini muodostaa kuitumaisia amyloidisäikeitä, joita kertyy kudoksiin ja elimiin eri puolille kehoa, mikä estää niitä toimimasta normaalisti.

Attrogy stabilisoi transtyretiiniä kiinnittymällä siihen, jolloin se ei enää hajoa. Tämä estää poikkeavia proteiinin paloja muodostamasta haitallisia amyloidisäikeitä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Attrogy-valmistetta

Älä käytä Attrogy-valmistetta

- jos olet allerginen diflunisaalille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on ollut aiemmin akuuttia astmaa, ihottumaa, nenän vuotamista tai ihon turvotusta sen jälkeen, kun olet ottanut asetyylisalisyylihappoa sisältäviä lääkkeitä (useissa kipu- ja kuumelääkkeissä) tai ei-steroidisia tulehduskipulääkkeitä (NSAID) (esim. ibuprofeenia,

naprokseenia, diklofenaakkia, selekoksibia), joita käytetään kuumeen, kivun ja tulehduksen hoitoon

- jos sinulla on verenvuotoa mahassa tai suolistossa
- jos sinulla on sydämen vajaatoiminta
- jos sinulla on vaikeita munuaisongelmia
- jos sinulla on vaikeita maksaongelmia
- jos olet raskauden kolmannella kolmanneksella
- jos imetät.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin käytät Attrogy-valmistetta, jos

- käytät NSAID-lääkkeitä (esim. ibuprofeenia, naprokseenia, diklofenaakkia tai selekoksibia) ja etenkin jos olet yli 65-vuotias, keskustele asiasta lääkärin kanssa ennen tämän lääkkeen ottamista
- sinulla on tai on ollut mahan tai suoliston haavaumia
- sinulla on aiemmin ollut sydän- tai verenkierto-ongelmia, kuten korkea verenpaine tai jos sydän ei pumpkaa verta riittävän hyvin, mistä voi aiheutua hengenahdistusta, väsymystä ja nilkkojen turvotusta, tai sydänsairauksia, jotka johtuvat sydänlihakseen verta tuovien verisuonten ahtautumisesta tai tukkeutumisesta, veren virtauksen vähenemistä säärien ja käsivarsien valtimoissa, tai aivoihin verta tuovien verisuonten sairauksia
- veresi rasva-ainearvot, (esim. kolesterolit) ovat koholla, tupakoit ja/tai sinulla on ns. pitkä QT - oireyhtymä, joka tarkoittaa poikkeavuutta sydämen sähköisessä toiminnassa
- munuaistesi toiminta on heikentynyt tai sinulla on diabetes, koska nestehukka voi aiheuttaa munuaisongelmien riskin; samasta syystä keskustele lääkärin kanssa ennen käyttöä, jos et ole juonut nestettä tai olet menettänyt nestettä jatkuvan oksentelun tai ripulin vuoksi
- sinulla on sydämen tai maksan vajaatoiminta tai havaittu poikkeavuutta maksan toimintaa mittaavissa kokeissa ja jos sinulla on verenhiyytymisongelmia tai käytät verenohennuslääkkeitä
- sinulla on infektion merkkejä tai oireita
- sinulla on silmäongelmia tai jos saat uusia silmäongelmia – siksi silmätarkastukset ovat suositeltavia
- sinulla on tai on aiemmin ollut astma tai hengitysongelmia.

Lapset ja nuoret

Attrogy-valmistetta ei ole tarkoitettu käytettäväksi alle 18-vuotiailla lapsilla tai nuorilla, koska heillä ei ole perinnällisen transtyretiinivälitteisen amyloidosisin oireita.

Muut lääkevalmisteet ja Attrogy

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Se on erityisen tärkeää, jos käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:

- alumiinihydroksidia sisältävät antasidit (näärästykseen). Jos käytät antasideja, sinun on pidettävä kahden tunnin väli Attrogyn käytön ja antasidilääkkeiden ottamisessa,
- asetatsoliamidi (glaukooman hoitoon),
- metotreksaatti (syövän ja reuman hoitoon),
- varfariini ja muut suun kautta otettavat antikoagulantit ja verihiutaleiden toimintaa estävät lääkkeet (käytetään verihyytymien ehkäisyyn),
- asetyylisalisyylihappo (käytetään monissa kipu- ja kuumelääkkeissä),
- indometasiini ja muut NSAID-lääkkeet (joita käytetään kuumeen, kivun ja tulehduksen lievittämiseen),
- siklosporiini ja takrolimuusi (joita käytetään estämään elinsiirtojen hylkiminen),
- korkean verenpaineen tai rytmihäiriöiden hoidossa käytettävät lääkkeet,
- diureetit, kuten hydroklooritiatsidi, furosemidi, amiloridi (nesteen poistoon),
- litium (kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon),
- kortikosteroidit (hoidetaan tulehdusta),

- selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, jotka tunnetaan yleisesti SSRI-lääkkeinä (masennuksen hoitoon).

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Älä käytä Attrogy-valmistetta raskauden kuuden ensimmäisen kuukauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä ja ellei lääkäri kehota ottamaan sitä. **Älä käytä** Attrogy-valmistetta raskauden kolmen viimeisen kuukauden aikana.

Tämä lääke voi vahingoittaa syntymätöntä lasta tai aiheuttaa ongelmia synnytyksen yhteydessä. Valmiste voi aiheuttaa vauvalle munuais- ja sydänongelmia. Se voi vaikuttaa sekä äidin että lapsen verenvuotoalttiuteen ja viivästyttää tai pitkittää synnytystä.

Jos otat tätä lääkettä useamman kuin muutaman päivän ajan raskausviikosta 20 alkaen, lääkäri suosittelee lisäseurantaa. Tämä johtuu siitä, että Attrogy voi aiheuttaa syntymättömälle vauvalle munuaisongelmia, minkä vuoksi lapsivettä on kohdussa niukasti, tai se voi kaventaa verisuonia (valtimotiehyeitä) lapsen sydämessä. Tämän lääkkeen käyttö on lopetettava ennen raskausviikkoa 28.

Imetys

Älä käytä Attrogy-valmistetta imetyksen aikana. Attrogyn vaikuttava aine diflunisaali erittyy äidinmaitoon.

Hedelmällisyys

Attrogyn käyttö voi heikentää hedelmällisyyttä, eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkkeen ei odoteta vaikuttavan ajokykyyn tai kykyyn käyttää koneita.

Attrogy sisältää paraoranssi FCF:ää (E 110).

Saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Attrogy sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohden eli se on käytännössä natriumiton.

3. Miten Attrogy-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Suositusannos on yksi 250 mg:n tabletti kahdesti vuorokaudessa.

On suositeltavaa niellä tabletit kokonaisina. Tablettien murskaamista tai pureskelua ei suositella niiden mahdollisesti karvaan maun vuoksi. Tabletit suositellaan otettavaksi ruoan kanssa, jotta mahalaukkuun ja suolistoon kohdistuvien ei-toivottujen vaikutusten riski pieneneisi. Jos käytät antasideja, odota kaksi tuntia ennen kuin otat Attrogy-tabletin.

Jos käytät enemmän Attrogy-valmistetta kuin sinun pitäisi

Kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

Jos unohdat käyttää Attrogy-valmistetta

Jos olet unohtanut annoksen, odota, kunnes on aika ottaa seuraava annos. Ota sen jälkeen tabletti normaaliin tapaan.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi tabletin.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Lopeta Attrogyn käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

Melko harvinaiset (saattaa aiheutua enintään 1 henkilölle 100:sta)

- kasvojen, huulten, kielen, kurkun, käsivarren tai säärien turpoaminen. Nämä voivat olla angioödeeman oireita (äkillinen turvotus, joka johtuu usein allergisesta reaktiosta).
- laajalle levinnyt vaikea ihottuma, joka aiheuttaa ihon kuoriutumista ja johon voi liittyä kuumetta, flunssan kaltaisia oireita, rakkuloita suussa, silmissä ja/tai sukupuolielimissä. Nämä voivat olla oireita hengenvaarallisesta reaktiosta, joka tunnetaan nimellä Stevens-Johnsonin oireyhtymä.

Yleiset (saattaa aiheutua enintään 1 potilaalle 10:stä)

- suolistoverenvuodon oireet, kuten veriset ulosteet, mustat tervamaiset ulosteet, oksennukset, joissa on verta tai tummia, jauhettua kahvia muistuttavia hiukkasia.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (saattaa aiheutua useammalle kuin 1 henkilölle 10:stä)

- ruoansulatus tai närästys (dyspepsia)

Yleiset (saattaa aiheutua enintään 1 potilaalle 10:stä)

- mahan virusinfektio
- maha- ja suolistokipu (maha-suolikanavassa)
- ripuli
- pahoinvointi
- oksentelu
- ummetus
- kaasut (ilmavaivat)
- repeämä (puhkeama) mahassa tai suolistossa
- verenvuoto mahassa tai suolistossa
- mahahappoisen sisällön nousu mahan ja suun yhdistävään ruokatorveen (refluksi mahalaukusta ruokatorveen)
- kylläisyyden tunne pienen ruokamäärän syöminen jälkeen (varhainen kylläisyys)
- päänsärky
- huimaus
- korkea silmänpaine (okulaarinen hypertensio)
- nukkumisvaikeudet (unettomuus)
- väsymys
- uneliaisuus (somnia)
- ihottuma
- hikoilu
- korvien soiminen (tinnitus)
- munuaisten vajaatoiminta
- sydämen vajaatoiminta

- rintakipu
- ihotulehdus (dermatiitti)
- ihon punoitus (erythema)
- korkea verenpaine (hypertensio)
- nesteen keräytyminen (ödeema).
- punasolujen prosentuaalisen osuuden pieneneminen (alentuneet hematokriittiarvot)
- näkymätön veri ulosteessa (positiivinen testitulos ulosteessa olevasta verestä, jota ei näe silmin)
- poikkeuksellisen korkea virtsan proteiinipitoisuus (proteinuria)

Melko harvinaiset (saattaa aiheutua enintään 1 henkilölle 100:sta)

- äkillinen, vaikea allerginen reaktio, jossa hengitystiet supistuvat liikaa, mikä aiheuttaa hengitysvaikeuksia (akuutti anafylaktinen reaktio ja bronkospasmi sen yhteydessä)
- nesteen kertyminen sydämen ympärille (angioödeema)
- kuume, vilunväristykset, lihas- tai nivelkipu, poikkeavat arvot maksa- tai munuaiskokeissa, poikkeavat verikoetulokset, ihottumat tai ihon keltaisuus (yliherkkyysoireyhtymä)
- mahalaukun tai pohjukaissuolen limakalvon haavauma (peptinen haava)
- ruokahaluttomuus
- mahan limakalvon tulehdus (gastriitti)
- verioksennukset (hematemeesi)
- allergisista reaktioista johtuva pienten verisuonten tulehdus (yliherkkyysvaskuliitti)
- hengenvaarallinen reaktio, johon liittyy flunssan kaltaisia oireita ja rakkuloita iholla, suussa, silmissä ja sukupuolielimissä (toksinen epidermaalinen nekrolyysi)
- ihoreaktio, joka aiheuttaa iholle punaisia täpliä tai läiskiä, joiden muoto saattaa muistuttaa maalitaulua (tummanpunainen keskiosa, jota ympäröivät vaaleammat punertavat renkaat) (erythema multiforme)
- vaikea ihosairaus, joka aiheuttaa ihon pintakerrosten laajamittaista kuoriutumista ja irtoamista sekä kuumetta (eksfoliativinen dermatiitti), suun ja huulten tulehdus (haavainen stomatiitti)
- suutulehdus (stomatiitti)
- valoherkkyys
- kutina (pruritus)
- kehon kosteiden pintojen, kuten suun limakalvon (limakalvojen), kuivuus
- tulehdus munuaistiehyiden ympärillä (munuaisen välikudoksen tulehdus)
- ihon ja silmien keltaisuus, johon liittyy joskus kuumetta
- sappinesteen vähentynyt virtaus maksasta (kolestaasi) tukkeuman takia
- maksan epänormaali toiminta
- maksatulehdus (hepatiitti)
- paksusuolitulehduksen paheneminen (koliitin vaikeutuminen)
- Crohnin taudin paheneminen
- ihon pistely tai kihelmöinti, nokkosihottuma (urtikaria)
- kipu virtsatessa (dysuria)
- munuaisongelmat (munuaisten vajaatoiminta)
- yhdistelmä eri oireita, mukaan lukien turvotus, korkea verenpaine ja virtsanerityksen väheneminen, mikä johtuu tulehduksesta munuaisten suodattavissa rakenteissa (munuaiskerästulehdus)
- veri virtsassa (verivirtsaisuus)
- mustat tervamaiset ulosteet (meleena)
- heikotus (astenia)
- sydämentykytys
- pyörtyminen (synkopee)
- pyörrytys (huimaus)
- tokkuraisuus
- hengenahdistus (dyspnea)
- hermostuneisuus

- masentuneisuus
- aistiharhat
- sekavuus
- tilapäiset näköhäiriöt, mukaan lukien näön sumentuminen
- lihaskouristukset
- pistely (parestesia)
- veren hyytymistä edistävien verihiutaleiden vähäinen määrä (trombosytopenia)
- neutrofiilien, valkosolujen tyyppi, alhainen määrä (neutropenia)
- erittäin alhainen määrä granulositytti-nimisiä valkosoluja, jotka ovat keskeisiä infektion (agranulosytoosin) torjunnassa
- luuydin lakkaa tuottamasta uusia verisoluja (aplastinen anemia)
- punasolujen kiihtynyt hajoaminen (hemolyyttinen anemia).

Hyvin harvinainen (saattaa aiheutua enintään 1 potilaalle 10 000:sta)

- nenän vuotaminen (nenätulehdus)
- astma
- kohonneet maksaentsyymien (transaminaasien) pitoisuudet verikokeissa
- allergiasta (allergisesta vaskuliitista) johtuva pienten verisuonten tulehdus.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Attrogyn säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ("EXP") jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa valolta suojattuna.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Attrogy sisältää

- Vaikuttava aine on diflunisaali. Yksi tabletti sisältää 250 mg diflunisaalia.
 - Muita ainesosia ovat mikrokiteinen selluloosa (E460), esigelatinoitu tärkkelys (E1422), kroscarmelloosinatrium (E468), piidioksidi, hydrofobinen kolloidinen (E551), magnesiumstearaatti, hydroksipropyylimetyyliselluloosa (E464), makrogoli 3350 (E1521), titaanidioksidi (E171), paraoranssi FCF (E 110), puhdistettu vesi.
- Tämä lääke sisältää paraoranssia FCF:ää (E110), ks. kohta 2.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tämä lääkevalmiste on vaalean oranssi, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti muovipullossa, jossa on muovinen kierrekorkki. Sitä on saatavana 100 tablettia sisältävissä pakkauksissa.

Myyntiluvan haltija

Purpose Pharma International AB

Grev Turegatan 13b

114 46 Tukholma

Ruotsi

sähköposti: regulatory@purposepharma.com

Valmistaja

SkyePharma Production S.A.S

Zone Industrielle Chesnes Ouest

55 Rue Du Montmurier

38070 Saint-Quentin-Fallavier

Ranska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.