

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Attrogy 250 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg diflunizált tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag

60 mikrogramm sunset yellow (E110) színezéket tartalmaz tablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Világos narancssárga, kapszula alakú, mindkét oldalán domború, bevont tabletta, egyik oldalán „D250” bevéséssel, a másik oldalán sima. A tabletta 6,35 mm széles és 14,29 mm hosszú.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Attrogy az örökletes transztiretin-mediált amyloidosis (hATTR amyloidosis) kezelésére javallott 1. vagy 2. stádiumú polineuropátiában szenvedő felnőtt betegeknek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A diflunizál ajánlott adagja egy 250 mg-os tabletta naponta kétszer. A tablettákat lehetőleg étkezés közben kell bevenni a gastrointestinalis mellékhatások kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek

A diflunizált körültekintően kell alkalmazni olyan idős betegeknek, akiknél nagyobb a mellékhatások kockázata. Súlyos vese- vagy májkárosodás hiányában idős (≥ 65 éves) betegek esetében nincs szükség dózismódosításra (lásd lentebb, valamint 4.3 és 4.4 pont). A kezelést rendszeres időközönként felül kell vizsgálni, és amennyiben nem tapasztalható előnyös hatás vagy intolerancia alakul ki, a kezelést abba kell hagyni.

Vesekárosodás

Mivel a diflunizál és fő metabolitjai elsősorban a veséken keresztül választódnak ki, csökkent vesefunkciójú betegeknek meghosszabbodik a felezési idő. A diflunizál ellenjavallt vesekárosodásban szenvedő betegeknek (GFR ≤ 30 ml/perc) (lásd 4.3 és 4.4 pont). Enyhe vagy közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegeknek nincs szükség a dózis módosítására.

Májkárosodás

Enyhe vagy közepes fokú májkárosodásban (Child-Pugh A vagy B) szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra. A diflunizál ellenjavallt súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C; lásd 4.3 pont) szenvedő betegeknél.

Gyermekek és serdülők

A diflunizálnak gyermekeknél és serdülőknél nincs releváns alkalmazása a hATTR amiloidózis javallatban.

Az alkalmazás módja

A keserű íz miatt a tablettákat egészben, nem összezúzva vagy összerágva kell lenyelni. A savlekötő szerekkel kezelt betegeknek a diflunizál bevétele és a savlekötő gyógyszerek szedése között 2 óras szünetet kell tartaniuk.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Acetilszalícilsav vagy más NSAID által kiváltott, korábbi akut asztmás rohamok, urticaria, rhinitis vagy angiooedema, a keresztreakció kockázata miatt.

Aktív gastrointestinalis vérzés.

Súlyos szívelégtelenség (lásd 4.4 pont).

Súlyos vesekárosodás (GFR $\leq$ 30 ml/perc) (lásd 4.4 pont).

Súlyos májkárosodás (Child-Pugh C; lásd 4.4 pont).

Alkalmazása a terhesség harmadik trimeszterében és szoptató anyáknál (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A hosszú ideig nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel (NSAID-k), például a diflunizállal kezelt betegeket rendszeres orvosi felügyeletnek kell alávetni a mellékhatások monitorozása érdekében. Az idősebb betegek különösen érzékenyek az NSAID-k mellékhatásaira, különösen az emésztőrendszeri vérzésekre és perforációra, amelyek halálos kimenetelűek lehetnek. Az NSAID-ok hosszan tartó alkalmazása ezeknél a betegeknél nem javasolt. Amennyiben hosszan tartó terápiára van szükség, a betegeket rendszeresen figyelemmel kell kísérni.

A más NSAID-ok, köztük a specifikus ciklooxygenáz-2-inhibitorok egyidejű alkalmazását kerülni kell (lásd 4.5 pont).

Gastrointestinalis hatások

A diflunizált óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél korábban gastrointestinalis vérzés vagy fekélyek fordultak elő. Aktív peptikus fekélyben szenvedő betegeknél a kezelést csak akkor szabad megkezdeni, ha a kezelés lehetséges előnyei meghaladják a mellékhatások potenciális kockázatát.

Potenciálisan halálos kimenetelű gastrointestinalis vérzésről, fekélyesedésről vagy perforációról számoltak be a kezelés során bármikor valamennyi NSAID-val kapcsolatban, figyelmeztető tünetekkel vagy súlyos gastrointestinalis események korábbi előzményeivel együtt, vagy ezek nélkül. A gastrointestinalis mellékhatások kockázatának kitett betegeknél mérlegelni kell a szoros monitorozást

és a standard profilaktikus kezelést, például protonpumpa-gátlókat az NSAID-k által okozott gastrointestinalis hatások kockázatának csökkentése érdekében.

Amennyiben gastrointestinalis vérzés vagy fekélyesedés jelentkezik, a kezelést abba kell hagyni.

Vesére gyakorolt hatások

A diflunizált kapó betegeknél hematuriával, proteinuriával, valamint esetenként nefrózis szindrómával járó akut interstitialis nefritisről számoltak be.

Csökkent vesevéráramlásban szenvedő betegeknél, akiknél a veseprosztata glandinok fontos szerepet játszanak a veseperfúzió fenntartásában, az NSAID alkalmazása nyílt vese dekompenzációt válthat ki. Az ilyen reakció kockázatának leginkább kitett betegek azok, akiknél vese- vagy májkárosodás, diabetes mellitus, előrehaladott életkor, extracelluláris volumendeplesió, pangásos szívelégtelenség, sepsis vagy más nefrotoxikus gyógyszer egyidejű alkalmazása áll fenn. Az NSAID-kat körültekintően kell alkalmazni, és a vesefunkciót ellenőrizni kell minden olyan betegnél, akinél enyhén vagy közepes mértékben csökkent a vese rezerv kapacitása. Az NSAID-kezelés megszakítását általában a kezelés előtti állapotba történő felépülés követi. A diflunizált nem vizsgálták ATTR amyloidosisban szenvedő, súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél, ezért ezeknél a betegeknél nem alkalmazható (lásd 4.3 pont).

Mivel a diflunizált és főbb konjugált metabolitjai elsősorban a vesékben választódnak ki, a jelentősen károsodott vesefunkcióval rendelkező betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani.

Szív- és érrendszeri és cerebrovaszkuláris hatások

Megfelelő monitorozásra és tanácsadásra van szükség azoknál a betegeknél, akiknek az anamnézisében magas vérnyomás és/vagy enyhe vagy közepesen súlyos pangásos szívelégtelenség szerepel, mivel az NSAID-kezeléssel összefüggésben folyadékretencióról és ödémáról számoltak be.

A klinikai vizsgálati és epidemiológiai adatok arra utalnak, hogy egyes NSAID-k alkalmazása (különösen nagy dózisok mellett és hosszú távú kezelés esetén) az artériás trombotikus események (például miokardiális infarktus vagy stroke) kismértékben fokozott kockázatával járhat. Nem áll rendelkezésre elegendő adat a diflunizáltra vonatkozó ilyen kockázat kizárásához.

A kontrollálatlan magas vérnyomásban, pangásos szívelégtelenségben, igazolt ischaemiás szívbetegségben, perifériás artériás betegségben és/vagy cerebrovaszkuláris betegségben szenvedő betegeket csak alapos mérlegelést követően szabad diflunizállal kezelni. Hasonló mérlegelést kell végezni a szív- és érrendszeri betegségek kockázati tényezőivel (pl. hipertónia, hiperlipidémia, cukorbetegség, dohányzás, megnyúlt QTc-intervallum) rendelkező betegek hosszabb távú kezelésének megkezdése előtt.

Fertőzések

Fennálló fertőzés esetén a diflunizált fokozott elővigyázatossággal kell alkalmazni, mivel elfedheti a fertőzés szokásos jeleit és tüneteit.

Trombocitafunkció

A diflunizált a trombocitafunkció inhibitora. A diflunizált szedő betegeket, akiket a trombocitafunkcióban bekövetkező változások hátrányosan érinthetnek, mint például az alvadási rendellenességekben szenvedőket vagy a véralvadást gátló gyógyszereket szedőket, gondosan figyelemmel kell kísérni.

Ocularis hatások

A 4.8 pontban felsorolt, nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel kapcsolatos nemkívánatos szemészeti eredményekről szóló jelentések miatt javasolt, hogy azok a betegek, akiknél a diflunizál-kezelés során szempanaszok alakulnak ki, szemészeti vizsgálaton essenek át.

Az NSAID-k súlyosbították a légzőszervi betegségeket

A diflunizált óvatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akik jelenleg asthma bronchialeban szenvednek vagy korábban abban szenvedtek. Egyes betegeknél a nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel kapcsolatban arról számoltak be, hogy bronchospasmust váltanak ki.

A májra gyakorolt hatások

A májbetegségekre utaló jeleket vagy tüneteket mutató, diflunizállal kezelt betegeket, illetve azokat a betegeket, akiknél kóros májfunkcióra utaló vizsgálati eredmények születtek, a májfunkcióra gyakorolt súlyosabb hatások kimutatása céljából értékelni kell. Ha a kóros májfunkciós értékek tartósan fennállnak vagy súlyosbodnak, ha májbetegség jelei vagy tünetei jelentkeznek, vagy ha szisztémás tünetek, például eozinofília vagy kiütés jelentkeznek, a diflunizál-kezelést abba kell hagyni.

Segédanyagok

Az Attrogy sunset yellow alumíniumlakk (E110) azoszínezéket tartalmaz, amely allergiás reakciókat okozhat.

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az alábbi, diflunizállal való kombinációkat kerülni kell:

Acetazolamid

Az esetjelentések arra utalnak, hogy az acetazolamid szalicilsav-származékokkal együtt történő alkalmazása esetén megnövekedett a metabolikus acidózis kockázata. A kísérleti vizsgálatok azt mutatják, hogy a szalicilsav-származékok, mint például a diflunizál, növelik az acetazolamid szabad farmakológiai aktív koncentrációját.

Antikoagulánsok

Az NSAID-k gátolják a trombociták aggregációját, és egyes betegeknél kimutatták, hogy meghosszabbítják a vérzési időt. Gondosan felügyelni kell azokat a diflunizál-kezelésben részesülő betegeket, akik már fennálló véralvadási zavarban szenvednek, vagy akik egyidejűleg antikoaguláns kezelésben részesülnek. Ez minden véralvadásgátló terápiára vonatkozik, beleértve a K-vitamin-antagonistákat (pl. warfarin), a heparinokat és a közvetlen szájon át alkalmazandó véralvadásgátlókat (DOAC, pl. rivaroxabán). Szükség lehet az orális antikoagulánsok adagjának módosítására.

Indometacin

A diflunizál csökkenti az indometacin renális clearance-ét és glükuronidációját, ami az indometacin plazmaszintjének jelentős növekedését eredményezi.

Metotrexát

A diflunizál vesekárosodást okozhat, ami a metotrexát kiürülésének csökkenését eredményezi. A diflunizál versenyezhet a metotrexát kiválasztásáért felelős gyógyszer-transzporterekért (pl. OAT1 és OAT3) is.

Egyéb nem szteroid gyulladásgátlók és acetilszalicilsav

A diflunizál és más NSAID-k (beleértve a szelektív ciklooxygenáz-2-inhibitorokat) egyidejű alkalmazása a gastrointestinalis toxicitás megnövekedett lehetősége miatt nem ajánlott.

Kortikoszteroidok

Kortikoszteroidokkal együtt alkalmazva fokozódik az NSAID-khez kapcsolódó gastrointestinalis vérzés és fekélyek kockázata.

Takrolimusz

A nefrotoxicitás fokozott kockázata állhat fenn, ha az NSAID-kat takrolimusszal együtt alkalmazzák.

Trombocitaaggregáció-gátlók és szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók (SSRI-k).

Nem szteroid gyulladásgátlókkal történő együttes alkalmazás esetén fokozott a gastrointestinalis vérzés kockázata.

Különleges elővigyázatosságot vagy dózismódosítást igénylő kombinációk:

Savlekötők

Az alumínium-hidroxid egyidejű alkalmazása csökkenti a diflunizál felszívódását. A gyógyszereket 2 órás időközönként kell bevenni.

Ciklosporin

Az NSAID-k ciklosporinnal egyidejűleg történő alkalmazásához a ciklosporin által kiváltott toxicitás fokozódása társult, valószínűleg a renalis prosztaciklin csökkent szintézise miatt. Az NSAID-ket körültekintően kell alkalmazni a ciklosporint szedő betegeknél, és gondosan figyelemmel kell kísérni a veseműködést.

Vérnyomáscsökkentők

Egyes vérnyomáscsökkentő gyógyszerek, köztük az ACE-gátlók, béta-blokkolók és diuretikumok vérnyomáscsökkentő hatása csökkenhet, ha NSAID-kkal egyidejűleg alkalmazzák. Ezért körültekintően kell eljárni, amikor az NSAID-terápiának a vérnyomáscsökkentőt szedő beteg terápiájához való hozzáadását mérlegelik.

Szívglükozidok

Acetilszalicilsav, indometacin és más NSAID-k egyidejű alkalmazása esetén a szérumbigoxin-koncentráció növekedéséről számoltak be. Ezért egyidejű bigoxin- és NSAID-kezelés megkezdésekor vagy abbahagyásakor a bigoxin szérumszintjét gondosan ellenőrizni kell.

Vizelethajtók

Az NSAID-k csökkenthetik a diuretikumok hatását. A diuretikumok növelhetik az NSAID-k okozta nephrotoxicitás kockázatát.

Lítium

Az indometacin lítiummal való egyidejű alkalmazása plazmalítiumsúly klinikailag releváns emelkedését és a vese lítium-clearance csökkenését eredményezte pszichiátriai betegeknél és az állandósult plazma-lítiumkoncentrációval rendelkező egészséges alanyoknál. Ezt a hatást a prosztaglandin-szintézis gátlásának tulajdonítják, és fennáll annak a lehetősége, hogy hasonló hatás következik be más NSAID készítményeknél is. Következésképpen, amennyiben NSAID-t és lítiumot adnak egyidejűleg, a beteget gondos megfigyelés alatt kell tartani, hogy nem jelentkeznek-e a lítiumtoxicitás jelei. Ezenfelül az ilyen kombinált kezelés kezdetén növelni kell a szérumbigoxin-koncentráció ellenőrzésének gyakoriságát.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A terhesség 20. hetétől kezdődően a diflunizál alkalmazása a magzati veseműködési zavarból eredő oligohydramnion okozhat. Ez röviddel a kezelés megkezdése után jelentkezhet, és a kezelés abbahagyása után általában reverzibilis. Ezen felül – a második trimeszterben végzett kezelést követően – ductus arteriosus-szűkületről is beszámoltak, mely a legtöbb esetben a kezelés leállítása után helyreállt. Emiatt a terhesség első és második trimeszterében a diflunizál nem alkalmazható, hacsak nem feltétlenül szükséges. Ha szükség van diflunizállal végzett kezelésre, az oligohydramnion és a ductus arteriosus-szűkület antenatalis monitorozását a 20. terhességi héttől a terhesség harmadik trimeszteréig (28. hét) kell elvégezni, amikor a diflunizál ellenjavallt. A diflunizál alkalmazását abba kell hagyni oligohydramnion vagy ductus arteriosus-szűkületet észlelése esetén.

A terhesség harmadik trimeszterében alkalmazott bármely prosztaglandinszintézis-gátló a következő hatásokat fejtheti ki a magzatra:

- cardiopulmonalis toxicitás (a ductus arteriosus korai szűkületéhez/elzáródásához és pulmonalis hypertensiohoz vezethet),
- vesekárosodás (lásd fent);

A terhesség végén az anyára és az újszülöttre a következő hatásokat fejtheti ki:

- a vérzési idő esetleges meghosszabbodása, mely a thrombocytaaggregáció gátlására vezethető vissza, és ami már nagyon kis dózisok esetén is előfordulhat;
- gátolhatja a méh összehúzódását, ezáltal késleltetheti vagy elnyújthatja a vajúdat.

Következésképpen a diflunizál ellenjavallt a terhesség harmadik trimeszterében (lásd 4.3 pont).

Szoptatás

A diflunizál olyan mértékben választódik ki a humán anyatejbe, hogy valószínűleg hatással van az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre. A diflunizál alkalmazása ellenjavallt szoptatás időszakában (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A diflunizál alkalmazása csökkentheti a női termékenységet, és nem javasolt olyan nőknél, akik teherbe kívánnak esni. Azoknál a nőknél, akiknél a teherbeesés nehézségekbe ütközik, vagy akiknél terméketlenségi vizsgálat folyik, fontolóra kell venni a diflunizál megvonását.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A diflunizál várhatóan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A diflunizállal kapcsolatban jelentett leggyakoribb és legfontosabb mellékhatások a gastrointestinalis mellékhatások.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatások az alábbiakban MedDRA szervrendszeri kategóriák (SOC) és gyakorisági kategóriák szerint kerülnek felsorolásra, a standard eljárást alkalmazva: Nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq$

1/100 – < 1/10), nem gyakori ($\geq 1/1000$ – < 1/100), ritka ($\geq 1/10\,000$ – < 1/1000), nagyon ritka (< 1/10 000) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

1. táblázat: A mellékhatások táblázatos felsorolása

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nagyon ritka
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		vírusos gastroenteritis		
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			trombocitopénia, neutropénia, agranulocytosis, aplasztikus anémia, hemolitikus anémia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Akut anafilaxiás reakció bronchospasmussal, angiooedema, túlérzékenység okozta vaszkulitis, túlérzékenységi szindróma	
Pszichiátriai kórképek			depresszió, hallucinációk, idegesség, zavartság	
Idegrendszeri betegségek és tünetek		fejfájás, szédülés, aluszékonyosság, álmatlanság	vertigo, szédülékenység, paraesztézia	
Szembetegségek és szemészeti tünetek		ocularis hypertensio	átmeneti látászavarok, beleértve a homályos látást	
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei		tinnitus		
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		szívelégtelenség	szívdobogásérzés, ájulás	
Érbetegségek és tünetek		hypertensio		allergiás vasculitis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek			dyspnoe	rhinitis, asthma
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	dyspepsia	gastrointestinalis fájdalom, hasmenés, hányinger, hányás, székrekedés, flatulencia, gastrointestinalis perforáció és vérzés, gastrooesophagealis reflux betegség	peptikus fekély, étvágytalanság, gastritis, haematemesis, melaena, fekélyes szájgyulladás, a colitis és a Crohn-betegség súlyosbodása	

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Nagyon ritka
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			sárgaság, amely néha lázzal jár, cholestasis, májműködési rendellenesség, hepatitis	emelkedett transzaminázszintek
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		kiütés, izzadás, dermatitis, erythema	pruritus, száraz nyálkahártya, szájgyulladás, fényérzékenység, urticaria, erythema multiforme, Stevens–Johnson-szindróma, toxikus epidermális nekrolízis, exfoliatív dermatitis	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei			izomgörcsök	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		veseelégtelenség, proteinuria	dysuria, vesekárosodás, interstitialis nephritis, haematuria, nefritikus szindróma	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		fáradtság, ödéma, perifériás ödéma, mellkasi fájdalom, korai jóllakottság	aszténia, étvágytalanság	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		rejtett vér a székletben, hematokritérték-csökkenés		

Néhány diflunizállal kezelt betegnél látszólagos túlérzékenységi szindrómáról számoltak be. Ez a szindróma a következő tünetekkel jár: láz, hidegrázás, különböző súlyosságú bőrreakciók, a májfunkció változásai, sárgaság, leukopénia, trombocitopénia, eozinofília, disszeminált intravasculáris koaguláció, vesekárosodás, adenitis, arthralgia, myalgia, ízületi gyulladás, étvágytalanság, dezorientáció.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A túlادagolással kapcsolatban megfigyelt leggyakoribb jelek és tünetek az álmoság, szédülés, hányás, hányinger, epigastriális fájdalom, gastrointestinalis vérzés, hasmenés, hyperventilatio, tachycardia, verejtékezés, tinnitus, dezorientáció, stupor, izgatottság és kóma. Csökkent vizeletmennyiségről és kardiorespirációs leállásról szintén beszámoltak. Az önmagában alkalmazott diflunizál legalacsonyabb adagja, amely esetén halálról számoltak be, 15 g volt. Egy kevert, 7,5 g diflunizált tartalmazó gyógyszer-túlادagolás esetén is beszámoltak halálról.

Nemrégiben történt túladagolás esetén a gyomrot hányás kiváltásával vagy gyomormosással ki kell üríteni. A beteget gondos megfigyelés alatt kell tartani, és tüneti és szupportív kezelést kell alkalmazni.

A gyógyszer vizelettel történő kiürülésének megkönnyítése érdekében meg kell próbálni fenntartani a vesefunkciót. A nagyfokú fehérjekötődés miatt hemodialízis nem javasolt. Ellenőrizni kell a vese- és májfunkciót, valamint a beteg klinikai állapotát. A görcsöket antiepileptikus gyógyszerekkel kell kezelni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szalicilsav és származékai.

ATC kód: NO2BA11

Hatásmechanizmus

A diflunizál a tetramer transztiretin (TTR) erős stabilizátora, amely hatékonyan stabilizálja a tetramert a TTR monomerek disszociációjával szemben, amelyek az amyloidosis patológiájáért felelősek.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Módszertan

A diflunizál hatásosságát és biztonságosságát egy nemzetközi, randomizált, kettős vak, placebokontrollos klinikai vizsgálatban vizsgálták. N = 130 beteget randomizáltak 1:1 arányban, és napi kétszer 250 mg diflunizált (N = 64) vagy ennek megfelelő placebót (N = 66) kaptak 2 éven keresztül. A betegek 18–75 évesek voltak, biopsziás, igazolt amiloid-lerakódással rendelkeztek, mutáns TTR-genopozitivitással, a perifériás vagy autonóm neuropathia klinikai tüneteivel, és az ébrenléti órák több mint 50%-át töltötték rutinszerűen az ágyon vagy széken kívüli (ECOG-teljesítményszűrés <3). A kizárások közé tartoztak a szenzomotoros polineuropátia alternatív okai, a korlátozott túlélési várakozások (<2 év), a korábbi májtranszplantáció, a súlyos pangásos szívelégtelenség (IV. osztály NYHA), a veseelégtelenség (becsült kreatinin-clearance <30 ml/perc) és a folyamatos antikoaguláns-kezelés. A vizsgált betegek mutációs eloszlása a következő volt: V30M (n = 71), L58H (n = 15), T60A (n = 15), S50R (n = 4), F64L (n = 4), D38A, S77Y, E89Q & V122I (n = 2 mindegyik), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S & I107F (n = 1 mindegyik).

Az elsődleges végpontot, a polineuropátia progressziójának különbségét a kezelések között a neuropathiás tüneteket okozó pontszám plusz 7 neurológiai teszt (NIS+7) segítségével mérték. Az NIS+7 pontszám 0 (nincs neurológiai hiány) és 270 pont (nincs kimutatható perifériás idegfunkció) között mozog.

Eredmények

A betegek átlagéletkora 60,2 év volt, és az átlagos NIS+7 pontszám 55,3 egység volt a vizsgálat megkezdésekor. A betegek 66,9%-a volt férfi, és 78,5%-uk volt fehér bőrű. 130 betegből 122 (93,8%) szenvedett FAP 1. vagy 2. stádiumú betegségben.

A kiindulási jellemzők, a TTR genotipizálás és a polineuropátia stádium meghatározása hasonló volt a kezelési csoportok között. A betegek közel egyharmada (30,8%) igényelt támogatást gyalogláskor, és az egyes kezelési csoportokban 4 beteg volt kerekesszékhöz kötött (FAP 3. stádium). A részvétel kezdetén a kimeneteli mérőszámok nem voltak statisztikailag különbözőek a csoportok között.

A betegek 51,5%-a szakította meg a vizsgálati gyógyszer alkalmazását, mielőtt a 2 éves kezelési időszakot befejezte volna (a diflunizálra randomizált betegek 42,2%-a, illetve a placebóra randomizált betegek 60,6%-a). A betegség progressziója és az ortotopikus májtranszplantáció volt a kezelés

abbahagyásának a fő oka. Az elemzés azt mutatta, hogy a kezelés abbahagyását a beteg lényegesen rosszabb állapota előzte meg. Azoknál a betegeknél, akik 12 hónap elteltével hagyták abba a kezelést, jelentősen magasabb volt a 12 hónapos NIS+7 pontszám. Az ITT-elemzést az alábbiakban ismertetjük:

2. táblázat A longitudinális elemzés eredményei a beválasztás szerinti (ITT) populációban

Változó	Kiindulási pontszám		A placebóval csökkentett átlagos különbség a 12. hónapban (95%-os CI)	A placebóval csökkentett átlagos különbség a 24. hónapban (95%-os CI)
	Diflunizál	Placebo		
NIS+7 (elsődleges végpont)	51,57	59,00	6,4 (1,2; 11,6) p = 0,017	18,0 (9,9; 26,2) p < 0,001

Az eredmények függetlenek voltak a nemtől, a földrajzi régiótól és a betegség súlyosságától a belépéskor.

A vizsgált betegek többségénél (77,7%) a három leggyakoribb, egyetlen helyszínen előforduló TTR variáns egyike volt jelen. A TTR amyloidosis kiváltásának lehetőségével kapcsolatosan legalább 100 egyéb lehetséges, egyetlen helyen kialakuló mutáció létezik. Ezek közül 19 volt jelen a vizsgálatban. A diflunizál hatásmechanizmusa várhatóan valamennyi TTR-variánsnál megegyezik, és a vizsgálat eredményei a mögöttes mutációtól függetlenül várhatóan érvényesek lesznek.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Terápiás adagokban alkalmazva a diflunizál közel teljes mértékben felszívódik. A plazma-csúcskoncentráció 2–3 órán belül alakul ki. A táplálék befolyásolja a diflunizál felszívódásának sebességét, a felszívódás mértékét azonban nem.

Eloszlás

A plazmában magas a fehérjekötés mértéke; a plazmában a diflunizál körülbelül 98–99%-a kötődik fehérjéhez.

Napi kétszer 250 mg klinikai adag esetén a diflunizál egyensúlyi koncentrációja a plazmában 4–5 nap elteltével alakul ki, a diflunizál plazma eliminációs felezési ideje pedig 8–10 óra. A diflunizál magasabb, naponta kétszer ismételt dózisa esetén a diflunizál egyensúlyi koncentráció eléréséig eltelt idő és a plazma eliminációs felezési idő a dózissal arányosan növekszik.

Biotranszformáció

Az emberi plazmában nem azonosítottak diflunizál metabolitokat. A diflunizál nagy mértékben metabolizálódik főként a májban a 2. fázisú konjugációs enzimek által, és konjugátumait a vizeletben azonosították.

Elimináció

Embereknél a diflunizál főként úgy metabolizálódik, hogy két glükuronid konjugátumot és egy szulfát konjugátumot képez, amelyek vízben oldódnak és a vizelettel választódnak ki. A diflunizál kisebb

mennyiségben is kiválasztódik a vizeletben, a beadott dózis körülbelül 5%-a. Az életkor, a testtömeg, a nem és az etnikai hovatartozás várhatóan nem gyakorol jelentős hatást a diflunizál eliminációjára.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási és karcinogenitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy az alkalmazási előírás más pontjaiban már említetteken kívül a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható. Ugyanakkor a dózisok/humán egyenértékű dózisok alapján a különböző vizsgálatokban a megfigyelhető káros hatást nem okozó szintet (NOAEL) elérő expozíciók csak enyhén magasabbak, sőt, még alacsonyabbak voltak, mint a maximális ajánlott humán dózist kapó betegek esetében.

Reprodukciós és fejlődési toxicitás

Patkányokban a diflunizál nem mutatott termékenységre gyakorolt hatást, de kimutatták, hogy patkányokban növeli a vemhességi időszak hosszát. A diflunizálra vonatkozóan egerek, patkányok és cinomolgus majmok esetében nem mutattak ki fejlődési toxicitást. Nyulakban egyedülálló módon súlyos anyai hemolitikus anémiát idézett elő, ami fejlődési toxicitást eredményezett a magzatokban.

Juvenilis toxicitás

Az adatok arra utalnak, hogy a diflunizál toxikusabb az újszülött patkányoknál és kutyáknál, mint a felnőtt állatoknál.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mikrokristályos cellulóz (E460) (PH 101)
előzselatinizált keményítő (E1422)
kroszkarmellóz-nátrium (E468)
szilícium-dioxid, víztaszító kolloid (E551)
magnézium-sztearát
hidroxipropil-metilcellulóz (E464) 2910 E5/Hipromellóz
makrogol 3350 (E1521)
titán-dioxid (E171)
sunset yellow alumíniumlakk (E110)
tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

HDPE tartály polipropilén gyermekbiztonsági garanciazáras csavaros kupakkal, betéttel. 100 filmtablettás kiszerelés.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1929/001

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 17/07/2025

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ
FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS
KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY
ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY
KORLÁTOZÁSOK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ ÉS TARTÁLY CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Attrogy 250 mg filmtabletta
diflunizál

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg diflunizált tartalmaz tablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Sunset yellow FCF (E 110)

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Filmtabletta

100 tabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Purpose Pharma International AB
114 46 Stockholm
Svédország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/25/1929/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Attrogy [csak külső csomagoláson]

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Attrogy 250 mg filmtabletta diflunizál

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Attrogy és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Attrogy szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Attrogy-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Attrogy-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Attrogy és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Attrogy hatóanyaga a diflunizál.

Az Attrogy-t az alábbi esetekben alkalmazzák:

- Polineuropátiával járó, 1. stádiumú familiáris transztiretin amiloidózis kezelésére felnőtteknél. Ez egy örökletes betegség, amelynek során amiloid fibrineknek nevezett rostok halmozódnak fel a test különféle szöveteiben, többek között az idegek körül is. Az 1. stádiumban az emberek olyan tüneteket tapasztalnak, mint például a bizsergés, zsibbadás vagy gyengeség, különösen a lábakban vagy lábfejekben;
- Polineuropátiával járó, 2. stádiumú familiáris transztiretin amiloidózis kezelésére felnőtteknél. Ez egy örökletes betegség, amelynek során amiloid fibrineknek nevezett rostok halmozódnak fel a test különféle szöveteiben, többek között az idegek körül is. A 2. stádiumban az emberek súlyosabb bizsergést, zsibbadást vagy gyengeséget tapasztalhatnak a kezekben és a lábakban, ami megnehezíti a járást vagy a mindennapi feladatok elvégzését.

Familiáris transztiretin amiloidózisban szenvedő betegeknél a transztiretin nevű fehérje hibás, és könnyen lebomlik. A lebomló fehérje egy rostos anyagot, úgynevezett amiloid fibrineket képez, amelyek felhalmozódnak a test különböző szöveteiben és szerveiben, megakadályozva, hogy azok normálisan működjenek.

Az Attrogy a hozzákapcsolódással stabilizálja a transztiretint, ami így már nem bomlik szét. Ez megakadályozza, hogy a rendellenes fehérje darabjai káros amiloid fibrineket képezzenek.

2. Tudnivalók az Attrogy szedése előtt

Ne szedje az Attrogy-t

- ha allergiás a diflunizálra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

- ha korábban olyan tüneteket tapasztalt, mint az akut asztma, a kiütés, az orrfolyás vagy a bőr duzzanata acetilszalicilsavat (számos, a fájdalom enyhítésére és az enyhe láz csökkentésére alkalmazott gyógyszerben jelen lévő hatóanyag) vagy nem szteroid gyulladáscsökkentő szereket (NSAID-k) (pl. ibuprofén, naproxén, diklofenák, celekoxib) tartalmazó gyógyszerek láz, fájdalom és gyulladás esetén történő alkalmazását követően.
- ha gyomor- vagy bélvérzése van
- ha szívelégtelenségben szenved
- ha súlyos veseproblémái vannak
- ha súlyos májproblémái vannak
- ha Ön a terhesség harmadik harmadában (trimeszterében) van
- ha Ön szoptat

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Attrogy szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.

- Ha Ön NSAID-tartalmú gyógyszereket (pl. ibuprofént, naproxént, diklofenakot vagy celekoxibot) szed, különösen, ha Ön 65 évesnél idősebb, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.
- ha gyomor- vagy bélfekélye van vagy volt
- ha a kórtörténetében olyan szív- vagy vérkeringési problémák szerepelnek, mint például a magas vérnyomás, ha a szív nem pumpálja megfelelően a vért, és ez légszomjat, fáradtságot és bokaduzzanatot okoz, a szívmotot ellátó vérerek szűkülete vagy elzáródása által okozott szívbetegség, a lábak és karok artériáinak csökkent véráramlása, az agyat ellátó vérerek betegsége
- ha emelkedett a vérben a lipidek (például a koleszterin) szintje, ha dohányzik és/vagy ha „hosszú QT-szindrómának” nevezett, a szív elektromos aktivitásának zavarában szenved
- ha veseműködése csökkent, vagy cukorbetegségben szenved, mivel fennáll a kockázata annak, hogy dehidratálódás esetén problémák alakulnak ki a vesékkel. Ugyanebből az okból kérdezze meg kezelőorvosát az alkalmazás előtt, ha nem fogyasztott folyadékot vagy vesztett folyadékot folyamatos hányás vagy hasmenés miatt.
- ha a szív vagy a máj csökkent funkciójú vagy kóros májfunkciós vizsgálati eredményei vannak, véralvadási problémái vannak, vagy ha olyan gyógyszereket szed, amelyek a vér hígítására szolgálnak
- ha Önnél fertőzés jelei vagy tünetei jelentkeznek
- ha szemproblémája van, vagy új szemproblémája jelentkezik, mivel ajánlott, hogy ellenőriztesse a szemét
- ha Ön asztmában vagy légzési problémában szenved vagy szenvedett korábban

Gyermekek és serdülők

Az Attrogy nem alkalmazható gyermekeknél vagy 18 évesnél fiatalabb serdülőknél, mivel esetükben nem állnak fenn a familiáris transztiretin amiloidózis tünetei.

Egyéb gyógyszerek és az Attrogy

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ez különösen fontos, ha az alábbi gyógyszerek valamelyikét szedi:

- alumínium-hidroxidot tartalmazó savlekötő szerek (gyomorégés kezelésére). Ha Ön savlekötő szereket szed, az Attrogy szedése és a savlekötő gyógyszerek szedése között 2 óras szünetet kell hagyni.
- acetazolamid (zöldhályog [glaukóma] esetén alkalmazva),
- metotrexát (daganat és reumatizmus kezelésére alkalmazott gyógyszer),
- warfarin és egyéb szájon át alkalmazott véralvadásgátló és trombocitaaggregáció-gátló gyógyszerek (a vérrögök megelőzésére szolgáló gyógyszerek),
- acetilszalicilsav (a fájdalom és az enyhe láz csökkentésére alkalmazott számos gyógyszerben jelen lévő hatóanyag),
- indometacin és egyéb NSAID-k (láz, fájdalom és gyulladás csökkentésére alkalmazott gyógyszerek),
- ciklosporin és takrolimus (átültetett szervek kilökődésének megelőzésére alkalmazzák),

- magas vérnyomás vagy szívritmuszavarok kezelésére alkalmazott gyógyszerek,
- vizelethajtók, pl. hidroklorotiazid, furoszemid, amilorid (folyadék-visszatartás kezelésére),
- lítium (bipoláris zavar kezelésére),
- kortikoszteroidok (gyulladás kezelésére alkalmazott gyógyszerek),
- szelektív szerotoninvisszavétel-gátlók, közismert nevükön SSRI-k (depresszió kezelésére alkalmazott gyógyszerek).

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség

A terhesség első 6 hónapjában nem szedhet Attrogy-t, kivéve, ha feltétlenül szükséges és ezt kezelőorvosa javasolja. **Ne szedje** az Attrogy-t, ha terhessége utolsó 3 hónapjában van.

Ez a gyógyszer károsíthatja a születendő gyermekét, vagy problémákat okozhat a szülés során. A gyógyszer vese- és szívproblémákat okozhat a magzatnál. Ez befolyásolhatja az Ön és születendő gyermeke vérzési hajlamát, és a tervezettnél későbbi szülést vagy hosszabb ideig tartó vajúdat okozhat.

Ha ezt a gyógyszert a terhesség 20. hetétől néhány napnál hosszabb ideig szedi, kezelőorvosa további ellenőrzést javasolhat. Ennek oka, hogy az Attrogy veseproblémákat okozhat a magzatnál, amely a magzatot körülvevő magzatvíz alacsony szintjéhez (oligohidramnion) vagy a magzat szívében egy ér (duktusz arteriózis) beszűküléséhez vezethet. A terhesség 28. hete előtt abba kell hagynia ennek a gyógyszernek a szedését.

Szoptatás

Ne szedje az Attrogy-t a szoptatási időszak alatt. Az Attrogy hatóanyaga, a diflunizál átjut az emberi anyatejbe.

Termékenység

Az Attrogy alkalmazása csökkentheti a nők termékenységét, és alkalmazása nem javasolt olyan nőknél, akik teherbe kívánnak esni.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ez a gyógyszer várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Attrogy sunset yellow FCF-et (E 110) tartalmaz.

Allergiás reakciókat okozhat.

Az Attrogy nátriumot tartalmaz

A készítmény kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz tablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell szedni az Attrogy-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát.

A készítmény ajánlott adagja egy 250 mg-os tablettát naponta kétszer bevéve.

Ajánlatos a tablettákat egészben lenyelni. A tablettákat nem javasolt összetörni vagy szétrágni a lehetséges keserű íz miatt. A tablettákat lehetőleg étkezés közben kell bevenni a gyomrot és a beleket érintő nemkívánatos hatások kockázatának csökkentése érdekében. Ha savlekötő szereket szed, az Attrogy tabletták bevétele előtt várjon 2 órát.

Ha az előírtnál több Attrogy-t vett be

Haladéktalanul értesítse kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha elfelejtette bevenni az Attrogy-t

Ha kihagyott egy adagot, várjon a következő adag beviteléig. Ezt követően a tablettát a szokásos módon vegye be.

Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott tablettá pótlására.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Hagyja abba az Attrogy szedését, és haladéktalanul értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások valamelyikét tapasztalja.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- az arc, az ajkak, a nyelv, a torok, a kar vagy a lábak duzzanata. Ezek az angioödéma (hirtelen kialakuló duzzanat, amelyet gyakran allergiás reakció okoz) tünetei lehetnek.
- kiterjedt, súlyos bőrkiütés hámlással, amelyet láz, influenzaszerű tünetek, valamint a száj, a szem, és/vagy a nemi szervek felhólyagosodása kísérhet. Ezek a Stevens–Johnson-szindrómának nevezett, életveszélyes reakció tünetei lehetnek.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- bélvérzés jelei, például véres széklet, fekete kátrányos széklet, vérhányás vagy örölt kávéra emlékeztető sötét részecskék a hányásban.

További mellékhatások

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- emésztési zavar vagy gyomorégés (diszpepszia)

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet):

- a gyomor vírusos fertőzése
- gyomor- és bélfájdalom
- hasmenés
- hányinger
- hányás
- székrekedés
- bélgáz (flatulencia)
- szövetszakadás (perforáció) a gyomorban vagy a bélben
- vérzés a gyomorban vagy a bélben
- a gyomorsav tartalmának visszaáramlása a száját a gyomorral összekötő csőbe (gastroözofageális reflux betegség)
- kis mennyiségű étel elfogyasztása utáni jóllakottságérzet (korai jóllakottság)
- fejfájás
- szédülés
- magas szemnyomás (okuláris hipertenzió)
- alvási nehézségek (inszomnia)

- fáradékonyság
- aluszékonyság (szomnolencia)
- bőrkiütés
- verejtékezés
- fülszengés (tinnitus)
- veseelégtelenség
- szívelégtelenség
- mellkasi fájdalom
- bőrgyulladás (dermatitisz)
- a bőr kivörösödése (eritéma)
- magas vérnyomás (hipertenzió)
- folyadék-visszatartás (ödéma)
- a vörösvérsejtek százalékos arányának csökkenése (a hematokritszint csökkenése)
- rejtett vér a székletben (okkult vér pozitív)
- kórosan magas fehérjeszint a vizeletben (proteinuria)

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- hirtelen fellépő, súlyos allergiás reakció a légúti izom túlzott összehúzódásával, ami légzési nehézséget okoz (akut anafilaxiás reakció hörgőgörcsrel)
- folyadék-visszatartás a szív körül (angioödéma)
- láz, hidegrázás, izom- vagy ízületi fájdalom, kóros máj- vagy vesefunkciós vizsgálati eredmények, kóros vérvizsgálati eredmények, bőrkiütés vagy a bőr besárgulása (túlérzékenységi szindróma)
- fekély a gyomorban vagy a vékonybélben (peptikus fekély)
- étvágytalanság
- a gyomor nyálkahártyájának gyulladása (gasztritisz)
- vérhányás (hematemézis)
- a kis véregek allergiás reakciók miatti gyulladása (túlérzékenységi vaszkulitisz)
- életveszélyes reakció influenzaszerű tünetekkel, valamint a bőr, a száj, a szem és a nemi szervek felhólyagosodásával (toxikus epidermális nekrolízis)
- a bőrön céltáblára emlékeztető vörös kiütéseket vagy foltokat okozó bőrreakció, amelyek sötétvörös közepét halványabb vörös gyűrűk vesznek körbe (eritéma multiforme)
- súlyos bőrbetegség, amely a bőr felső rétegeinek kiterjedt hámlását okozza, lázzal (exfoliatív dermatitisz) a száj és az ajkak gyulladásával (ulceratív sztomatitisz)
- a szájnálkahártya gyulladása (sztomatitisz)
- fényérzékenység
- viszketés (pruritusz)
- a nedves testfelületek, például a száj nyálkahártyájának szárazsága
- a vesetubulusok körüli gyulladás (intersticiális nefritisz)
- a bőr és a szemfehérje besárgulása (sárgaság), néha lázzal kombinálva
- az epe májból való áramlásának csökkenése blokk (kolesztázis) miatt
- rendellenes májfunkciós értékek
- májgyulladás (hepatitisz)
- a vastagbélgyulladás súlyosbodása (kolitisz exacerbációja)
- a Crohn-betegség súlyosbodása
- bizsergés vagy szúró érzés a bőrön, csalánkiütés (urtikária)
- fájdalmas vizelet (dizúria)
- veseproblémák (vesekárosodás)
- a vese szűrőegységeinek gyulladása miatt jelentkező tünetegyüttes, beleértve a duzzanatot, a magas vérnyomást és a csökkent vizeletmennyiséget (nefritikus szindróma)
- vér a vizeletben (hematuria)
- fekete kátrányos széklet (meléna)
- gyengeség érzése (asztenia)
- szívdobogásérzés

- ájulás
- forgó jellegű szédülés
- szédülékenység
- légszomj (nehézlégzés)
- idegesség
- depresszió
- hallucinációk
- zavartság
- átmeneti látászavarok, beleértve a homályos látást
- izomgörcsök
- tüszúrásérzet és zsibbadás (paraesztézia)
- a véralvadást elősegítő vérlemezkék alacsony szintje (trombocitopénia)
- a fehérvérsejtek egy típusának, a neutrofileknek az alacsony szintje (neutropénia)
- a fertőzések elleni küzdelemben fontos szerepet játszó, granulocitáknak nevezett fehérvérsejtek nagyon alacsony szintje (agranulocitózis)
- a csontvelő nem termel új vérsejteket (aplasztikus vérszegénység)
- a vörösvérsejtek túlzott lebomlása (hemolitikus vérszegénység)

Nagyon ritka (10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- orrfolyás (rinitisz)
- asztma
- a májenzimek (transzaminázok) szintjének emelkedése a vérvizsgálati eredmények szerint
- a kisméretű véregek allergia okozta gyulladása (allergiás vaszkulitisz).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Attrogy-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer különleges tárolási hőmérsékletet nem igényel. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Attrogy?

- A készítmény hatóanyaga a diflunizál. 250 mg diflunizált tartalmaz tablettánként.
- Egyéb összetevők: mikrokristályos cellulóz (E460), előzszelatinizált keményítő (E1422), kroszkarmellóz-nátrium (E468), szilícium-dioxid, hidrofób koloid (E551), magnézium-sztearát,

hidroxipropil-metilcellulóz (E464), makrogol 3350 (E1521), titán-dioxid (E171), sunset yellow FCF (E 110), tisztított víz.

Ez a gyógyszer sunset yellow FCF-et (E 110) tartalmaz, lásd 2. pont.

Milyen az Attrogy külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Ez a gyógyszer egy világos narancssárga, bikonvex filmtabletta, műanyag csavaros kupakkal ellátott műanyag tartályban. A gyógyszer 100 tablettát tartalmazó csomagokban kapható.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Purpose Pharma International AB

Grev Turegatan 13b

114 46 Stockholm

Svédország

e-mail: regulatory@purposepharma.com

Gyártó

SkyePharma Production S.A.S

Zone Industrielle Chesnes Ouest

55 Rue Du Montmurier

38070 Saint-Quentin-Fallavier

Franciaország

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ/HH

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján található: <https://www.ema.europa.eu>. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.