

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Attrogy 250 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 250 mg af díflúnísali.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 60 míkrogrömm af sunset yellow (E110).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Ljósrauðgul, hylkisлага, tvíkúpt húðuð tafla, ígreipt „D250“ á annarri hlið en slétt á hinni hliðinni. Taflan er 6,35 mm á breidd og 14,29 mm á lengd.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Attrogy er ætlað til meðferðar við arfgengum transtýretín-miðluðum mýlildissjúkdómi (hereditary transthyretin-mediated amyloidosis, hATTR amyloidosis) hjá fullorðnum sjúklingum með 1. eða 2. stigs fjöldaugakvilla.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Ráðlagður skammtur af díflúnísali er ein 250 mg tafla til inntöku tvisvar á dag. Best er að taka töflurnar með mat til að minnka hættu á aukaverkunum á meltingarfæri (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Díflúnísal skal nota með varúð hjá öldruðum sjúklingum, sem er hættara við aukaverkunum. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá öldruðum sjúklingum (≥ 65 ára) ef ekki er um að ræða verulega skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá hér á eftir og kafla 4.3 og 4.4). Endurskoða skal meðferðina með reglulegu millibili og hætta henni ef enginn ávinningur verður eða ef óþol myndast.

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem brotthvarf díflúnísal og helstu umbrotsefna þess verður aðallega um nýru lengist helmingunartími þess hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Ekki má nota díflúnísal hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi ($GFR \leq 30$ ml/mín) (sjá kafla 4.3 og 4.4). Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga eða miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh A eða B). Ekki má nota díflúnísal handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C; sjá kafla 4.3).

Börn

Engin viðeigandi not eru fyrir díflúnísali hjá börnum við ábendingunni arfgengum transtýretínmiðluðum mýlildissjúkdómi.

Lyfjagjöf

Ráðlagt er að gleypa töflurnar heilar en hvorki mylja þær né tyggja, vegna beiska bragðsins. Sjúklingar sem taka sýrubindandi lyf eiga að láta 2 klst. líða milli töku díflúnísals og töku sýrubindandi lyfja.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Saga um bráð astmaköst, ofsakláða, nefslímubólgu eða ofnæmisbjúg af völdum asetýlsalisýlsýru eða annarra bólgueyðandi gigtarlyfja, vegna hættu á krossverkun.

Virk blæðing í meltingarvegi.

Alvarleg hjartabilun (sjá kafla 4.4).

Alvarlega skert nýrnastarfsemi ($GFR \leq 30$ ml/mín.) (sjá kafla 4.4).

Alvarlega skert lifrarástarfsemi (Child-Pugh C; sjá kafla 4.4).

Notkun á síðasta þriðjungi meðgöngu og hjá konum með barn á brjósti (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Sjúklingar sem fá langtíma meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum, svo sem díflúnísali, eiga að fara reglulega í eftirlit læknis til að fylgjast með aukaverkunum. Aldraðir sjúklingar eru sérstaklega viðkvæmir fyrir aukaverkunum bólgueyðandi gigtarlyfja, einkum blæðingum og rofi í meltingarvegi, sem geta verið banvænar. Ekki er mælt með langvarandi notkun bólgueyðandi gigtarlyfja hjá þessum sjúklingum. Þegar þörf er á langvarandi meðferð skal hafa reglulegt eftirlit með sjúklingum.

Forðast skal samhliða notkun bólgueyðandi gigtarlyfja, þar með talið sértækra cykló-oxýgenasa-2 hemla (sjá kafla 4.5).

Áhrif á meltingarfæri

Gæta skal varúðar við notkun díflúnísals hjá sjúklingum með sögu um blæðingar eða sár í meltingarvegi. Aðeins skal hefja meðferð hjá sjúklingum með virk magasár ef hugsanlegur ávinningur af meðferð vegur þyngra en hugsanleg hættu á aukaverkunum.

Tilkynnt hefur verið um blæðingu, sáramyndun eða rof í meltingarvegi, sem getur verið banvænt, við notkun allra bólgueyðandi gigtarlyfja hvenær sem er meðan á meðferð stendur, með eða án viðvörunareinkenna eða sögu um alvarleg tilvik í meltingarfærum. Íhuga skal náð eftirlit og staðlaða fyrirbyggjandi meðferð, svo sem með prótónupumpuþemlum, til að draga úr hættu á aukaverkunum frá meltingarvegi af völdum bólgueyðandi gigtarlyfja hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá aukaverkanir frá meltingarvegi.

Ef blæðing eða sáramyndun verður í meltingarvegi skal hætta meðferðinni.

Áhrif á nýru

Tilkynnt hefur verið um bráða millivefsnýrnabólgu með blóði í þvagi, próteini í þvagi og einstaka sinnum nýrungaheilkenni hjá sjúklingum sem fá díflúnísal.

Hjá sjúklingum með minnkað blóðflæði um nýru, þar sem prostaglandín frá nýrum gegna stóru hlutverki í að viðhalda gegnflæði um nýru getur gjöf bólgueyðandi gigtarlyfja valdið greinilegri vanstarfsemi nýrna. Þeir sjúklingar sem eru í mestri hættu á að fá slík viðbrögð eru þeir sem eru með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi, sykursýki, háan aldur, skert utanfrumurúmmál, hjartabilun, sýklasótt og sjúklingar sem nota samhliða lyf sem hafa eitruverkanir á nýru. Gæta skal varúðar við gjöf bólgueyðandi gigtarlyfja og fylgjast skal með nýrnastarfsemi hjá öllum sjúklingum sem gætu verið með væga eða miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Þegar meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum er hætt breytist ástandið yfirleitt í sama horf og fyrir meðferð. Notkun díflúnísal hjá sjúklingum með ATTR mýlildissjúkdóm og alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi hefur ekki verið rannsökuð og má ekki nota lyfið handa þessum sjúklingum (sjá kafla 4.3).

Þar sem brotthvarf díflúnísal og helstu samtengdu umbrotsefna þess verður aðallega um nýru, skal fylgjast náið með sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi.

Áhrif á hjarta, æðar og heilaæðar

Þörf er á viðeigandi eftirliti og ráðgjöf hjá sjúklingum með sögu um háþrýsting og/eða væga eða miðlungsmikla hjartabilun, þar sem tilkynnt hefur verið um vökvasöfnun og bjúg í tengslum við meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum.

Gögn úr klínískum rannsóknum og faraldsfræðilegar upplýsingar benda til þess að notkun sumra bólgueyðandi gigtarlyfja (einkum í stórum skömmtum og í langtímameðferð) geti tengst lítillaga aukinni hættu á segamyndun í slagæðum (til dæmis hjartadrepri eða heilablóðfalli). Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að útiloka slíka áhættu fyrir díflúnísal.

Sjúklinga með háþrýsting sem ekki hefur náðst stjórn á, hjartabilun, staðfestan blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta, útlægan slagæðasjúkdóm og/eða sjúkdóm í heilaæðum skal aðeins meðhöndla með díflúnísal eftir vandlega íhugun. Þetta á einnig við áður en langtímameðferð er hafin hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. háþrýsting, blóðfituhækkun, sykursýki, reykingar, lengt QTc bil).

Sýkingar

Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun díflúnísal ef sjúklingurinn er með sýkingu, þar sem lyfið getur dulið venjuleg teikn og einkenni sýkingar.

Blóðflöguvirkni

Díflúnísal hamlar starfsemi blóðflagna. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem taka díflúnísal og geta orðið fyrir aukaverkunum vegna breytinga á starfsemi blóðflagna, svo sem þeim sem eru með blóðstorkukvilla og þeim sem nota segavarnarlyf.

Áhrif á augu

Þar sem tilkynnt hefur verið um aukaverkanir á augu við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja, eins og talið er upp í kafla 4.8, er mælt með því að sjúklingar sem fá augnkvilla meðan á meðferð með díflúnísal stendur fari í augnskoðun.

Öndunarfærasjúkdómur sem versnar af völdum bólgueyðandi gigtarlyfja

Gæta skal varúðar við notkun díflúnísal hjá sjúklingum sem eru með eða hafa sögu um astma. Greint hefur verið frá því að bólgueyðandi gigtarlyf valdi berkjukrampa hjá sumum sjúklingum.

Áhrif á lifur

Ef sjúklingur sem fær díflúnísál fær teikn eða einkenni sem benda til lifrarsjúkdóms eða ef niðurstöður úr lifrarprófum verða óeðlilegar, skal meta hann með tilliti til vísbendinga um alvarlegri áhrif á lifrarstarfsemi. Ef óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa eru viðvarandi eða versna, ef teikn eða einkenni lifrarsjúkdóms koma fram eða ef altæk einkenni eins og rauðkyrningafjöld eða útbrot koma fram, skal hætta meðferð með díflúnísali.

Hjálparefni

Attrogy inniheldur azólitarefnið sunset yellow (E110), sem getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Forðast á samhliða notkun díflúnísals og eftirtalinna lyfja:

Asetazólamíð

Tilvikaskýrslur benda til aukinnar hættu á efnaskiptablóðsýringu þegar asetazólamíð er notað samhliða salisýlsýruafleiðum. Tilraunir sýna að salisýlsýruafleiður, svo sem díflúnísál, auka þéttni óbundins lyfjafræðilega virks asetazólamíðs.

Segavarnarlyf

Bólgueyðandi gigtarlyf hindra samloðun blóðflagna og sýnt hefur verið fram á að þau lengja blæðingartíma hjá sumum sjúklingum. Fylgjast skal náið með þeim sem eru á meðferð með díflúnísali og eru með blóðstorkukvilla eða eru í samhliða meðferð með segavarnarlyfjum. Þetta á við um allar segavarnarmedferðir, þ.m.t. K-vítamín hemla (t.d. warfarín), heparín og segavarnarlyf til inntöku með beina verkun (DOAC-lyf, t.d. rivaroxaban). Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum segavarnarlyfja til inntöku.

Indómetasín

Díflúnísál dregur úr úthreinsun um nýru og glúkúróníðtengingu indómetasíns, sem leiðir til verulegrar aukningar á plasmabéttni indómetasíns.

Metótrexat

Díflúnísál getur valdið skertri nýrnastarfsemi, sem leiðir til minni útskilnaðar metótrexats. Díflúnísál getur einnig keppt um flutningsprótein sem taka þátt í útskilnaði metótrexats (t.d. OAT1 og OAT3).

Önnur bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf) og asetýlsalisýlsýra

Ekki er mælt með samhliða notkun díflúnísals og annarra bólgueyðandi gigtarlyfja (þ.m.t. sértækra cýklóoxýgenasa-2 hemla) vegna aukinna möguleika á eiturverkunum á meltingarfæri.

Barksterar

Hætta á blæðingu og sáramyndun í meltingarvegi í tengslum við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja er aukin þegar þau eru notuð samhliða barksterum.

Takrólímus

Hætta á eiturverkunum á nýru er hugsanlega aukin þegar bólgueyðandi gigtarlyf eru gefin samhliða takrólímus.

Blóðflöguhemjandi lyf og sértækir serótónínendurupptökuhemlar (SSRI-lyf).

Hætta á blæðingu í meltingarvegi er aukin þegar þessi lyf eru notuð samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum.

Samhliða notkun þar sem gæta þarf sérstakrar varúðar eða breyta skömmtum:

Sýrubindandi lyf

Samtímis notkun álhýdroxíðs dregur úr frásogi díflúnísals. Taka á lyfin með 2 klukkustunda millibili.

Cíklósporín

Gjöf bólgueyðandi gigtarlyfja samhliða cíklósporíni hefur verið tengd auknum eiturverkunum af völdum cíklósporíns, hugsanlega vegna minnkaðrar nýmyndunar prostasýklíns í nýrum. Gæta skal varúðar við notkun bólgueyðandi gigtarlyfja hjá sjúklingum sem nota cíklósporín og fylgjast skal vel með nýrnastarfsemi þeirra.

Blóðþrýstingslækkandi lyf

Blóðþrýstingslækkandi áhrif sumra blóðþrýstingslækkandi lyfja, þ.m.t. ACE-hemla, beta-blokka og þvagræsilyfja, geta minnkað við notkun samhliða bólgueyðandi gigtarlyfjum. Því skal gæta varúðar þegar íhugað er að bæta bólgueyðandi gigtarlyfjum við meðferð sjúklings sem er á blóðþrýstingslækkandi meðferð.

Hjartaglykósíðar

Greint hefur verið frá aukinni þéttni dígoxíns í sermi við samhliða notkun asetýlsalisýlsýru, indómetasíns og annarra bólgueyðandi gigtarlyfja. Því skal fylgjast náið með þéttni dígoxíns í sermi þegar samhliða meðferð með dígoxíni og bólgueyðandi gigtarlyfjum er hafin eða henni hætt.

Þvagræsilyf

Bólgueyðandi gigtarlyf geta dregið úr verkun þvagræsilyfja. Þvagræsilyf geta aukið hættu á eiturverkunum á nýru af völdum bólgueyðandi gigtarlyfja.

Lítíum

Samhliða notkun indómetasíns og lítíums olli aukinni þéttni lítíums í plasma og minnkun á úthreinsun lítíums í nýrum, sem skipti máli klínískt, hjá sjúklingum með geðraskanir og heilbrigðum einstaklingum þar sem þéttni lítíums í plasma var í jafnvægi. Þessi áhrif hafa verið rakin til hömlunar á nýmyndun prostaglandína og hugsanlegt er að svipuð áhrif verði af öðrum bólgueyðandi gigtarlyfjum. Þar af leiðandi skal fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til merkja um lítíumeitrun, þegar bólgueyðandi gigtarlyf og lítíum eru gefin samtímis. Að auki skal auka tíðni eftirlits með sermisþéttni lítíums við upphaf slíkrar samsettrar meðferðar.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Frá og með 20. viku meðgöngu getur notkun díflúnísals valdið legvatnsþurrð af völdum vanstarfsemi nýrna hjá föstrum. Þetta getur komið fram skömmu eftir að meðferð er hafin og gengur yfirleitt til baka þegar meðferð er hætt. Auk þess hefur verið greint frá tilvikum þrengingar slagæðarásar eftir meðferð á öðrum þriðjungi meðgöngu, en flest þeirra gengu til baka eftir að meðferð var hætt. Því skal ekki gefa díflúnísál á fyrsta og öðrum þriðjungi meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ef meðferð með díflúnísali er nauðsynleg skal fylgjast með meðgöngunni með tilliti til legvatnsþurrðar og þrengingar slagæðarásar frá 20. viku meðgöngu og fram að síðasta þriðjungi meðgöngu (28. viku) þegar frábending er gegn notkun díflúnísals. Stöðva verður meðferð með díflúnísali ef vart verður við legvatnsþurrð eða þrengingu slagæðarásar.

Á síðasta þriðjungi meðgöngu geta allir hemlar á nýmyndun prostaglandína útsett föstrið fyrir eftirfarandi:

- eituráhrifum á hjarta og lungu (ótímabærri þrengingu/lokun slagæðarásar og lungnaháþrýstingi);
- vanstarfsemi nýrna (sjá hér fyrir ofan);

og útsett móður og nýbura fyrir eftirfarandi við lok meðgöngu:

- hugsanlegri lengingu blæðingartíma, hömlun á samloðun blóðflagna sem getur komið fram jafnvel við mjög litla skammta;
- hömlun á samdrætti legs, sem leiðir til seinkaðra eða lengdra fæðingarhríða.

Af þessum sökum má ekki gefa díflúnísal á síðasta þriðjungi meðgöngu (sjá kafla 4.3).

Brjóstagjöf

Díflúnísal skilst út í brjóstamjólk í þeim mæli að líklegt er að það hafi áhrif á nýbura/ungbarn á brjósti. Ekki má nota díflúnísal meðan á brjóstagjöf stendur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Díflúnísal getur skert frjósemi kvenna og er ekki ráðlagt fyrir konur sem eru að reyna að verða þungaðar. Hjá konum sem eiga erfitt með að verða þungaðar eða eru í rannsókn vegna ófrjósemi skal íhuga að hætta notkun díflúnísal.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Búist er við að díflúnísal hafi engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu og mikilvægustu aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um við notkun díflúnísal eru aukaverkanir á meltingarfæri.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp hér fyrir neðan samkvæmt MedDRA líffæraflokkum og tíðniflokkum, samkvæmt venjulegri skiptingu: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 1 Tafla yfir aukaverkanir

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		Maga- og þarmabólga af völdum veiru		
Blóð og eitlar			Blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, kyrningaþurrð, vanmyndunarblóðleysi, rauðalosblóðleysi	
Ónæmiskerfi			Bráð bráðaofnæmisviðbrögð með berkjukrampa, ofnæmisbjúgur, ofnæmisæðabólga, ofnæmisheilkenni	
Geðræn vandamál			Þunglyndi, ofskynjanir, taugaveiklun, ringlun	
Taugakerfi		Höfuðverkur, sundl, svefndrungi, svefnleysi	Svimi, yfirliðstilfinning, náladofi	

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Augu		Hár augnþrýstingur	Tímabundnar sjóntruflanir, þ.m.t. þokusjón	
Eyru og völundarhús		Eyrnasuð		
Hjarta		Hjartabilun	Hjartsláttarónot, yfirlið	
Æðar		Háþrýstingur		Ofnæmisæðabólga
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti			Mæði	Nefbólga, astmi
Meltingarfæri	Meltingartruflanir	Verkir í meltingarvegi, niðurgangur, ógleði, uppköst, hægðatregða, vindgangur, rof og blæðing í meltingarvegi, bakflæðis-sjúkdómur í vélinda	Magasár, lystarleysi, magabólga, blóðug uppköst, sortusaur, sáramunnbólga, versnun ristilbólgu og Crohns sjúkdómur	
Lifur og gall			Gula, stundum með hita, gallteppa, óeðlileg lifrarstarfsemi, lifrabólga	Hækkuð gildi transamínasa
Húð og undirhúð		Útbrot, svitamyndun, húðbólga, roðapöt	Kláði, þurrkur í slímhúðum, munnbólga, ljósnæmi, ofsakláði, regnbogaroði, Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos, flagningshúðbólga	
Stoðkerfi og bandvefur			Vöðvakrampi	
Nýru og þvagfæri		Nýrnabilun, prótein í þvagi	Þvaglátstregða, skert nýrnastarfsemi, millilífsbólga í nýrum, blóð í þvagi, nýrungaheilkenni	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Þreyta, bjúgur, útlímabjúgur, brjóstverkur, snemmkomin seddutilfinning	Þróttleysi, lystarleysi	
Rannsóknaniðurstöður		Blóð í hægðum, minnkuð blóðkornaskil		

Tilkynnt hefur verið um það sem virðist vera ofnæmisheilkenni hjá nokkrum sjúklingum sem fengu meðferð með díflúnísali. Þetta heilkenni lýsir sér sem eftirfarandi einkenni: hiti, kuldahrollur, misalvarleg viðbrögð í húð, breytingar á lifrarstarfsemi, gula, hvítfrumnaefæð, blóðflagnafæð, rauðkornafjöld, dreifð blóðstorknun í æðum, skert nýrnastarfsemi, kirtilbólga, liðverkir, vöðvaverkir, liðbólga, lystarleysi, vistarfíring.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Algengustu teikn og einkenni vegna ofskömmunar eru syfja, sundl, uppköst, ógleði, verkur í ofanverðum kvið, blæðing í meltingarvegi, niðurgangur, oföndun, hraðtaktur, svitamyndun, eyrnasuð, vistarfirring, hálfðvali (stupor), æsingur og dá. Einnig hefur verið greint frá minnkuðu þvagmagni og hjarta- og öndunarstoppi. Minnsti skammtur af díflúnísali einu og sér þar sem tilkynnt var um andlát var 15 g. Einnig hefur verið greint frá dauðsföllum vegna of stórs skammts af lyfjablöndu, sem innihélt 7,5 g af díflúnísali.

Ef ofskömmun hefur nýlega átt sér stað skal tæma magann með því að framkalla uppköst eða með magaskolon. Hafa skal náði eftirlit með sjúklingnum og veita meðferð samkvæmt einkennum og stuðningsmeðferð.

Til að auðvelda útskilnað lyfsins með þvagi á að reyna að viðhalda nýrnastarfsemi. Vegna mikillar próteinbindingar er ekki mælt með blóðskilun. Fylgjast skal með nýrna- og lifrarástarfsemi sem og klínísku ástandi sjúklingsins. Krampa skal meðhöndla með krampalyfjum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Salicílsýra og afleiður.

ATC-flokkur: NO2BA11

Verkunarháttur

Díflúnísal hefur öflug stöðugleikavaldandi áhrif á fjórliða transtýretín (TTR), sem kemur í veg fyrir klofnun fjórliðunnar í stakar TTR-einingar, sem valda mýlildissjúkdómum.

Verkun og öryggi

Aðferðafræði

Verkun og öryggi við notkun díflúnísal voru rannsökuð í fjölþjóðlegri, slembiraðaðri, tvíblindri klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu. N=130 sjúklingum var slembiraðað í hlutföllunum 1:1 til að fá 250 mg af díflúnísali tvisvar á dag (N=64) eða samsvarandi lyfleysu (N=66) í 2 ár. Sjúklingar voru á aldrinum 18 til 75 ára, voru með mýlildisútfellingar sem höfðu verið staðfestar með vefjasýni, voru með stökkbreytingar í TTR, klínísk merki um taugakvilla í útlægum taugum (peripheral neuropathy) eða ósjálfráða taugakerfinu (autonomic neuropathy) og vörðu að jafnaði meira en 50% vökustunda utan rúms eða stóls (ECOG færnistuðull <3). Ástæður fyrir útilokun frá þátttöku í rannsókninni voru meðal annars mismunandi ástæður skyn/hreyfi fjöltaugakvilla (sensorimotor polyneuropathy), takmörkuð vænt lifun (<2 ár), saga um lifrarágræðslu, alvarleg hjartabilun (NYHA-flokkur IV), skert nýrnastarfsemi (áætluð úthreinsun kreatínins <30 ml/mín) og virk segavarnarmeðferð. Stökkbreytingar hjá þeim sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni voru V30M (n=71), L58H (n=15), T60A (n=15), S50R (n=4), F64L (n=4), D38A, S77Y, E89Q og V122I (n=2 hver), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S og I107F (n=1 hver).

Aðalendapunktur, munur á framvindu fjöltaugakvilla milli meðferða, var mældur með NIS+7-kvarðanum (Neuropathy Impairment Score plus 7 nerve tests). Stig á NIS+7-kvarðanum eru á bilinu frá 0 (engir taugafræðilegir gallar) til 270 stig (engin greinanleg starfsemi í útlægum taugum).

Niðurstöður

Meðalaldur sjúklinga var 60,2 ár og meðalstig á NIS+7-kvarða við upphaf rannsóknarinnar voru 55,3. 66,9% sjúklinganna voru karlkyns og 78,5% voru af hvítum kynstofni. 122/130 sjúklingum (93,8%) voru með arfgengan mýlildisfjöltaugasjúkdóm (familial amyloid polyneuropathy, FAP) á stigi 1 eða 2.

Eiginleikar við upphaf rannsóknarinnar, arfgerðargreining á TTR og stig fjöltaugakvilla voru með svipuðum hætti í báðum meðferðarhópunum. Nærri þriðjungur (30,8%) sjúklinganna þurfti stuðning við gang og 4 sjúklingar í hvorum meðferðarhóp voru í hjólastól (arfengur mýlildisfjöltaugasjúkdómur á stigi 3). Ekki var tölfræðilega marktækur munur milli hópanna við upphaf rannsóknarinnar varðandi þá mælikvarða sem notaðir voru til að meta árangur af meðferðinni.

51,5% sjúklinganna hættu þátttöku í rannsókninni áður en þeir luku 2 ára meðferðartímabilinu (42,2% þeirra sjúklinga sem var slembiraðað til að fá díflúnísal og 60,6% þeirra sjúklinga sem var slembiraðað til að fá lyfleysu). Framvinda sjúkdómsins og lifrarígræðsla voru helstu ástæður fyrir því að þátttöku var hætt. Greining benti til þess að marktækt verri sjúkdómsstaða væri undanfari þess að þátttöku var hætt. Þeir sjúklingar sem hættu þátttöku eftir 12 mánuði eða síðar voru með marktækt hærri stig á NIS+7-kvarða eftir 12 mánuði. Niðurstöður greiningar hjá þýðinu samkvæmt meðferðaráætlun (ITT) eru sýndar hér fyrir neðan:

Tafla 2 Niðurstöður langsniðsgreiningar hjá þýðinu samkvæmt meðferðaráætlun (ITT)

Breyta	Upphafsstig		Meðalmismunur miðað við lyfleysu í mánuði 12 (95% öryggismörk)	Meðalmismunur miðað við lyfleysu í mánuði 24 (95% öryggismörk)
	Díflúnísal	Lyfleysa		
NIS+7 (aðalendapunktur)	51,57	59,00	6,4 (1,2; 11,6) p=0,017	18,0 (9,9; 26,2) p<0,001

Niðurstöður voru óháðar kyni, heimshluta eða alvarleika sjúkdóms við inntöku í rannsóknina.

Meirihluti sjúklinganna sem rannsakaðir voru (77,7%) var með eitt af 3 algengustu þeirra TTR afbrigða sem eru með stökkbreytingu aðeins á einum stað. Að minnsta kosti 100 aðrar hugsanlegar stökkbreytingar á einum stað í próteininu tengjast möguleika á að valda TTR mýlildissjúkdómi. Af þeim sáust 19 hjá þátttakendum í rannsókninni. Búist er við að verkunarháttur díflúnísal eigi við um öll TTR afbrigði og að niðurstöður rannsóknarinnar séu gildar, óháð undirliggjandi stökkbreytingu.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Díflúnísal er nánast algerlega frásogað þegar það er gefið í ráðlögðum skömmtum. Hámarksþétni í plasma næst innan 2 til 3 klukkustunda. Fæða hefur áhrif á hraða frásogs díflúnísal, en ekki umfang frásogsins.

Dreifing

Próteinbinding í plasma er mikil, u.þ.b. 98-99% af díflúnísal í plasma er próteinbundið.

Við klínískan skammt sem nemur 250 mg tvisvar á dag nær þétni díflúnísal í plasma jafnvægi eftir 4-5 daga og helmingunartími brothvarfs díflúnísal úr plasma er 8-10 klukkustundir. Við stærri endurtekna skammta af díflúnísal tvisvar á dag lengjast tíminn þar til þétni díflúnísal nær jafnvægi og helmingunartími brothvarfs úr plasma, í hlutfalli við skammta.

Umbrot

Engin umbrotsefni díflúnísal hafa greinst í mannplasma. Díflúnísal er að verulegu leyti umbrotið í lifur fyrir tilstilli 2. fasa samtengingarensíma og samtengdar afleiður þess hafa greinst í þvagi.

Brotthvarf

Hjá mönnum er díflúnísal aðallega umbrotið í tvær glúkúróníðafleiður og eina súlfatafleiðu, sem eru vatnsleysanlegar og skiljast út með þvagi. Óbreytt díflúnísal skilst einnig út í minna magni í þvagi, u.þ.b. 5% af gefnum skammti. Ekki er gert ráð fyrir að aldur, þyngd, kyn eða þjóðerni hafi marktæk áhrif á brotthvarf díflúnísal.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum umfram það sem þegar hefur verið nefnt í öðrum köflum í þessari Samantekt á eiginleikum lyfs. Við notkun skammta sem voru jafngildir skömmtum hjá mönnum var útsetning við mörk skaðlegra áhrifa (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL) í mismunandi rannsóknum þó aðeins lítillega meiri eða jafnvel minni en hjá sjúklingum sem fengu ráðlagðan hámarksskammt handa mönnum.

Eituráhrif á æxlun og þroska

Engar vísbendingar eru um að díflúnísal hafi áhrif á frjósemi hjá rottum en sýnt hefur verið fram á að það lengir meðgöngutíma hjá rottum. Engar vísbendingar eru um að díflúnísal hafi eituráhrif á þroska hjá músum, rottum eða cynomolgus öpum. Alvarlegt rauðalosblóðleysi hjá móður var eingöngu framkallað hjá kaninum, sem hafði eiturverkanir á þroska fóstura.

Eituráhrif á ungviði

Gögn benda til þess að díflúnísal hafi meiri eituráhrif hjá nýfæddum rottuungum og hvolpum en hjá fullorðnum dýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi (E460) (PH 101)
Forhleypt sterkja (E1422)
Natríum kroskarmellósi (E468)
Vatnsfælin kísilkvoða (E551)
Magnesíum sterat
Hýdroxýprópýl metýlsellulósi (E464) 2910 E5/Hýprómellósi
Macrogol 3350 (E1521)
Títantvíoxíð (E171)
Sunset Yellow (E110)
Hreinsað vatn

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

2 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr HDPE með fódruðu, barnheldu og innsigluðu skrúfloki úr pólýprópýleni. Pakkningar með 100 filmuhúðuðum töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1929/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskytt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM OG INNRI UMBÚÐUM
ASKJA OG MERKIMIÐI Á GLASI

1. HEITI LYFS

Attrogy 250 mg filmuhúðaðar töflur
díflúnísál

2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur 250 mg af díflúnísali

3. HJÁLPAREFNI

Sunset yellow FCF (E 110)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

100 töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Frekari upplýsingar eru í fylgiseðlinum.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Purpose Pharma International AB
114 46 Stockholm
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/25/1929/0001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Attrogy [eingöngu á ytri umbúðum]

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Attrogy 250 mg filmhúðaðar töflur díflúnísál

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Attrogy og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Attrogy
3. Hvernig nota á Attrogy
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Attrogy
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Attrogy og við hverju það er notað

Attrogy inniheldur virka efnið díflúnísál.

Attrogy er notað handa:

- fullorðnum til að meðhöndla arfgengan transtýretín mýlildissjúkdómi með fjöltaugakvilla á stigi 1, en það er arfgengur sjúkdómur þar sem trefjar sem kallast mýlildi safnast upp í vefjum líkamans, þ.m.t. í kringum taugar. Einstaklingar með sjúkdóm á stigi 1 finna fyrir einkennum eins og náladoða, dofa eða máttleysi, sérstaklega í fótleggjum eða fótum;
- fullorðnum til að meðhöndla arfgengan transtýretín mýlildissjúkdóm með fjöltaugakvilla á stigi 2, en það er arfgengur sjúkdómur þar sem trefjar sem kallast mýlildi safnast upp í vefjum líkamans, þ.m.t. í kringum taugar. Einstaklingar með sjúkdóm á stigi 2 finna fyrir meiri náladoða, dofa eða máttleysi í höndum og fótum, sem torvela gang og daglegar athafnir.

Hjá sjúklingum með arfgengan transtýretín mýlildissjúkdóm er galli í próteini sem kallast transtýretín, þannig að það brotnar auðveldlega niður. Eftir að próteinið brotnar niður myndar það trefjar sem kallast mýlildistrefjar, sem geta safnast upp í vefjum og líffærum líkamans og komið í veg fyrir eðlilega starfsemi þeirra.

Attrogy eykur stöðugleika transtýretíns með því að bindast við það, þannig að það verði stöðugra og brotni ekki niður. Það kemur í veg fyrir að hlutar óeðlilega próteinsins myndi skaðlegar mýlildistrefjar.

2. Áður en byrjað er að nota Attrogy

Ekki má nota Attrogy

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir díflúnísali eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur áður fundið fyrir einkennum eins og bráðum astma, útbrotum, nefrennsli eða þrota í húð eftir að hafa tekið lyf sem innihalda asetýlsalisýlsýru (efni sem er til staðar í mörgum verkjastillandi og hitalækkandi lyfjum) eða bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID-lyf) (t.d. íbúprófen, naproxen, díklófenak, celecoxib) sem notuð eru við hita, verkjum og bólgu.
- ef þú ert með blæðingar í maga eða þörmum

- ef þú ert með hjartabilun
- ef þú ert með alvarleg nýrnvandamál
- ef þú ert með alvarleg lifrарvandamál
- ef þú ert á síðasta þriðjungi meðgöngu
- ef þú ert með barn á brjósti

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en Attrogy er notað

- * Ef þú tekur bólgueyðandi gigtarlyf (t.d. íbúprófen, naproxen, díklófenak eða celecoxib), sérstaklega ef þú ert eldri en 65 ára, skaltu ráða við læknum áður en þú tekur lyfið
- * ef þú ert með eða hefur verið með sár í maga eða þörmum
- * ef þú ert með sögu um hjarta- eða blóðrásarvandamál eins og háan blóðþrýsting, ef hjartað dælir ekki blóði eins vel og það ætti að gera, sem veldur mæði, þreytu og þrota á ökkul, ef þú ert með hjartasjúkdóm af völdum þrenginga eða stíflu í æðum til hjartavöðvans, ef þú ert með minnkað blóðflæði í slagæðum í fótleggjum og handleggjum, ef þú ert með sjúkdóm í æðum til heilans
- * ef þú ert með hækkuð gildi fituefna (t.d. kólesteróls) í blóðinu, ef þú reykir og/eða ef þú ert með frávík í rafleiðni hjartans sem kallast heilkenni langs QT-bils
- * ef nýrnastarfsemi þín er skert eða ef þú ert með sykursýki, þar sem hætta er á að nýrnvandamál komi fram ef þú verður fyrir vökvaskorti. Af sömu ástæðu skaltu spyrja lækni ráða áður en þú notar lyfið ef þú hefur ekki verið að drekka vökva eða hefur tapað vökva vegna samfelldra uppkasta eða niðurgangs.
- * ef starfsemi hjarta eða lifrar er skert eða ef niðurstöður lifrarprófa eru óeðlilegar
- * ef þú ert með blóðstorkuvandamál eða tekur blóðþynningarlyf
- * ef þú ert með ummerki eða einkenni sýkingar
- * ef þú ert með augnvandamál eða færð augnvandamál, ráðlagt er að láta skoða augun
- * ef þú ert með eða hefur verið með astma eða öndunarvandamál

Börn og unglingar

Attrogy er ekki ætlað til notkunar handa börnum eða unglingum yngri en 18 ára, þar sem þau eru ekki með einkenni arfgengs transtýretín mýlildissjúkdóms.

Notkun annarra lyfja samhliða Attrogy

Látið læknum eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Þetta er einkum mikilvægt ef þú notar einhver eftirtalinna lyfja:

- sýrubindandi lyf sem innihalda álhýdroxíð (notuð við brjóstsviða). Ef þú tekur sýrubindandi lyf ætti að láta líða 2 klukkustundir milli töku Attrogy og töku sýrubindandi lyfja,
- asetazólamíð (notað við gláku),
- metótrexat (notað við krabbameini og gigt),
- warfarín og önnur segavarnarlyf til inntöku og blóðflöguhemjandi lyf (notuð til að koma í veg fyrir blóðtappa),
- asetýlsalisýlsýru (efni sem er í mörgum verkjastillandi og hitalækkandi lyfjum),
- indómetasín og önnur bólgueyðandi gigtarlyf (notuð til að draga úr hita, verk og bólgu),
- cíklosporín og takrólímus (notuð til að koma í veg fyrir höfnun ígræddra líffæra),
- lyf við háum blóðþrýstingi eða hjartsláttartruflunum,
- þvagræsilyf, t.d. hýdróklórtíazíð, fúrósemíð, amiloríð (notuð við vökvæsöfnun)
- litíum (notað við geðhvarfasýki),
- barkstera (notaðir við bólgu),
- sértæka serótónín endurupptökuhemla, einnig þekktir sem SSRI-lyf (notaðir við þunglyndi).

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Meðganga

Ekki á að taka Attrogy á fyrstu 6 mánuðum meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til og að læknisráði. **Ekki má** taka Attrogy á síðustu 3 mánuðum meðgöngu.

Lyfið getur skaðað ófætt barn eða valdið vandamálum við fæðingu. Það getur valdið nýrna- og hjartakvillum hjá ófæddu barninu. Það getur haft áhrif á tilhneigingu til blæðinga hjá þér og barninu og getur seinkað fæðingarhríðum eða lengt þær.

Ef þú tekur lyfið lengur en í nokkra daga frá og með 20. viku meðgöngu mun læknirinn ráðleggja frekara eftirlit. Það er vegna þess að Attrogy getur valdið nýrnavandamálum hjá ófæddu barninu sem geta minnkað rúmmál legvökvans sem umlykur barnið í leginu (legvatnspurrð) eða þrengt æð (slagæðarás) í hjarta barnsins. Þú verður að hætta að taka lyfið fyrir 28. viku meðgöngu.

Brjóstagjöf

Konur með barn á brjósti mega ekki nota Attrogy. Virka efnið í Attrogy, díflúnísal, berst í brjóstamjólki.

Frjósemi

Notkun Attrogy getur minnkað frjósemi kvenna og notkun lyfsins er ekki ráðlögð handa konum sem eru að reyna að verða þungaðar.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við að lyfið hafi áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

Attrogy inniheldur sunset yellow FCF (E 110)

Efnið getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Attrogy inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Attrogy

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Ráðlagður skammtur er ein 250 mg tafla tvisvar á dag.

Mælt er með því að töflurnar séu gleypar heilar. Ekki er mælt með því að mylja eða tyggja töflurnar vegna hugsanlegs beisks bragðs. Æskilegt er að taka töflurnar með mat til að draga úr hættu á óæskilegum áhrifum á maga og þarma. Ef þú tekur sýrubindandi lyf skaltu láta 2 klst. líða áður en þú tekur Attrogy töflur.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða lyfjafræðing til að fá ráðleggingar.

Ef gleymist að taka Attrogy

Ef skammtur gleymist á að bíða þar til komið er að því að taka næsta skammt. Síðan á að taka töflu eins og venjulega.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp töflu sem gleymst hefur að taka.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Hætta á töku Attrogy og hafa tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við einhverjar eftirtalinna aukaverkana.

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

- þroti í andliti, vörum, tungu, hálsi, handleggjum eða fótleggjum. Þetta geta verið einkenni ofnæmisbjúgs (skyndilegur þroti sem oft er af völdum ofnæmisviðbragða)
- útbreidd alvarleg útbrot með flagnandi húð sem getur fylgt hiti, flensulík einkenni, blöðrur í munni, augum og/eða á kynfærum. Þetta geta verið einkenni um lífshættuleg viðbrögð sem kallast Stevens-Johnson heilkenni

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)

- merki um blæðingu í þörmum eins og blóð í hægðum, svartar tjörulíkar hægðir, uppköst með blóði eða dökkum ögnum sem líta út eins og kaffikorgur

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10)

- meltingartruflanir eða brjóstsviði

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)

- veirusýking í maga
- verkur í maga eða þörmum
- niðurgangur
- ógleði
- uppköst
- hægðatregða
- vindgangur
- rof (gat) á maga eða þörmum
- blæðing í maga eða þörmum
- bakflæði magasýru upp í vélinda (vélindabakflæði)
- mettunartilfinning eftir að hafa borðað lítið (snemmkomin seddutilfinning)
- höfuðverkur
- sundl
- hár augnþrýstingur
- svefnvandamál (svefnleysi)
- þreyta
- syfja
- útbrot
- svitamyndun
- eyrnasuð
- nýrnabilun
- hjartabilun
- brjóstverkur
- bólga í húðinni (húðbólga)
- roði í húðinni (hörundsroði)
- hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- vökvasöfnun (bjúgur)
- minnkað hlutfall rauðra blóðkorna (minnkuð blóðkornaskil)
- dulið blóð í hægðum
- óeðlilega mikið prótein í þvagi (próteinmiga)

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

- skyndileg, alvarleg ofnæmisviðbrögð með óhóflegum samdrætti í öndunarvegi sem veldur öndunarerfiðleikum (bráðaofnæmi með berkjukrampa)
- vökvasöfnun umhverfis hjartað (ofnæmisbjúgur)
- hiti, kuldaþröllur, verkir í vöðvum eða liðum, óeðlilegar niðurstöður úr lifrar- eða nýrnaprófum, óeðlilegar blóðprufur, húðútbrot eða gulnun húðar (ofnæmisheilkenni)
- sár í maga eða smáþörmum (magasár)
- lystarleysi
- bólga í slímhúð magans (magabólga)
- blóðug uppköst
- bólga í litlum æðum vegna ofnæmisviðbragða (ofnæmisæðabólga)
- lífshættuleg viðbrögð með flensulíkum einkennum og blóðrum í húð, munni, augum og á kynfærum (húðþekjudrepslos)
- viðbrögð í húð sem valda rauðum punktum eða blettum á húðinni, sem geta litið út eins og skotskífa eða auga með dökkrauðri miðju umkringdri ljósari rauðum hringjum (regnbogaroði)
- alvarlegur húðsjúkdómur sem veldur útbreiddri flögnun og losun á efstu lögum húðarinnar með hita (flagningshúðbólga) bólga í munni og vörum (sáramunnbólga)
- bólga í slímhúð í munni (munnbólga)
- ljósnæmi
- kláði
- þurrkur á röku yfirborði líkamans, t.d. slímhúð í munni
- bólga kringum nýrnapiplur (millivefsnýrnabólga)
- gullitun húðar og augna (gula) stundum ásamt hita
- minnkað gallflæði frá lifur vegna stíflu (gallteppu)
- óeðlileg lifrarstarfsemi
- bólga í lifur (lifrabólga)
- versnun bólgu í ristli (versnun ristilbólgu)
- versnun Crohns sjúkdóms
- náladofi eða stingir í húð, ofsakláði
- sársauki við þvaglát (þvaglátstregða)
- nýrnavandamál (skert nýrnastarfsemi)
- sambland einkenna svo sem þrota, háprýstings og minnkaðs þvagnmagns vegna bólgu í síueiningum í nýrum (nýrungaheilkenni)
- blóð í þvagi (blóðmiga)
- svartar tjörukenndar hægðir (sortusaur)
- þróttleysi
- hjartsláttarónot
- yfirlið
- svimi
- yfirliðstilfinning
- mæði
- taugaóstyrkur
- þunglyndi
- ofskynjanir
- rugl
- tímabundnar sjóntruflanir, þ.m.t. þokusjón
- vöðvakrampar
- náladofi
- lítill fjöldi blóðflagna, agna sem taka þátt í blóðstorknun (blóðflagnafæð)
- lítill fjöldi daufkyrninga, tegundar hvítra blóðfrumna (daufkyrningafæð)
- mjög lítill fjöldi tegundar hvítra blóðfrumna sem nefnast kyrningar, sem eru mikilvægar fyrir varnir gegn sýkingu (kyrningaþurrð)
- beinmergur hættir að mynda ný blóðkorn (vanmyndunarblóðleysi)

- of mikið niðurbrot rauðra blóðkorna (rauðalosblóðleysi)

Koma örsjaldan fyrir (hjá allt að 1 af hverjum 10.000)

- nefrennsli (nefbólga)
- astmi
- hækkuð gildi lifrarensíma (transamínasa) í blóðprófum
- bólga í litlum æðum vegna ofnæmis (ofnæmisæðabólga).

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Attrogy

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Attrogy inniheldur

- Virka innihaldsefnið er díflúnísali. 1 tafla inniheldur 250 mg af díflúnísali
 - Önnur innihaldsefni eru örkristallaður sellulósi (E460), forhleypt sterkja (E1422), natríum kroskarmellósi (E468), vatnsfælin kísilkvoða (E551), magnesíum sterat, hýdroxýprópýl metýlsellulósi (E464), macrogol 3350 (E1521), titantvíoxíð (E171), sunset Yellow FCF (E110), hreinsað vatn
- Lyfið inniheldur sunset yellow FCF (E 110), sjá kafla 2.

Lýsing á útliti Attrogy og pakkningastærðir

Lyfið er ljósrauðgul, tvíkúpt, filmhúðuð tafla, í plastglasi með skrúfloki úr plasti. Hver pakkning inniheldur 100 töflur.

Markaðsleyfishafi

Purpose Pharma International AB
Grev Turegatan 13b
114 46 Stockholm
Svíþjóð
Netfang: regulatory@purposepharma.com

Framleiðandi

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

Frakkland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í MM/ÁÁÁÁ.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.