

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Attrogy 250 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 250 mg diflunisalio.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 60 mikrogramų saulėlydžio geltonojo (E110).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Šviesiai oranžinės spalvos, kapsulės formos, abipusiai išgaubta dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspausstas užrašas „D250“, o kita pusė lygi. Tabletės plotis yra 6,35 mm, ilgis – 14,29 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Attrogy skirtas paveldimai transtiretino amiloidozei (angl. *hereditary transthyretin-mediated amyloidosis*, hATTR amiloidozei) gydyti suaugusiems pacientams, sergantiems 1 stadijos arba 2 stadijos polineuropatija.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama diflunisalio dozė yra du kartus per parą vartojama viena 250 mg tabletė. Siekiant sumažinti su virškinimo traktu susijusių nepageidaujamų reakcijų riziką, tabletes geriau vartoti su maistu (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Diflunisalį turi atsargiai vartoti senyvi pacientai, kuriems kyla didesnė nepageidaujamų reakcijų rizika. Senyviems pacientams (≥ 65 metų), kuriems nenustatyta sunkių inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimų, dozės koreguoti nereikia (žr. toliau ir 4.3 ir 4.4 skyrius). Gydyimą reikia reguliariai peržiūrėti ir nutraukti, jei nepastebima jokios naudos arba jis netoleruojamas.

Sutrikusi inkstų funkcija

Kadangi diflunisalis ir jo pagrindiniai metabolitai daugiausia pašalinami per inkstus, jo pusinės eliminacijos laikas pacientams, kurių inkstų funkcija nusilpusi, yra pailgėjęs. Diflunisalį draudžiama skirti pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (GFG ≤ 30 ml/min) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Pacientams, turintiems lengvą ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimų, dozės koreguoti nereikia.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems diagnozuotas lengvas arba vidutinio sunkumo (A arba B klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Diflunisalį draudžiama skirti pacientams, turintiems sunkių (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimų; žr. 4.3 skyrių.

Vaikų populiacija

Diflunisalis nevartojamas vaikų populiacijoje pagal hATTR amiloidozės indikaciją.

Vartojimo metodas

Dėl kartoaus skonio tabletę rekomenduojama nuryti visą, jos nesmulkinti ir nekramtyti. Antacidus vartojantys pacientai turi daryti 2 valandų pertrauką tarp diflunisalio ir antacidinių vaistinių preparatų vartojimo.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Anksčiau pasireiškę ūminiai astmos priepuoliai, dilgėlinė, rinitas ar angioedema, kuriuos dėl galimos kryžminės reakcijos rizikos sukelia acetilsalicilo rūgštis ar kiti nesteroidiniai vaistiniai preparatai nuo uždegimo (NVNU).

Aktyvus kraujavimas iš virškinimo trakto.

Sunkus širdies nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių).

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($GFR \leq 30$ ml/min) (žr. 4.4 skyrių).

Sunkus (C klasės pagal *Child-Pugh* klasifikaciją) kepenų funkcijos sutrikimas; žr. 4.4 skyrių.

Vartojimas trečiąjį nėštumo trimestrą ir žindančioms motinoms (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ilgą laiką NVNU, pvz., diflunisaliu, gydomiems pacientams būtina reguliari medicininė priežiūra, kad būtų galima stebėti nepageidaujamas reakcijas. NVNU sukeliamos nepageidaujamos reakcijos, ypač kraujavimas iš virškinimo trakto ir perforacija, nuo kurių pacientas gali mirti, dažniau gali pasireikšti vyresnio amžiaus pacientams. Šiems pacientams NVNU ilgai vartoti nerekomenduojama. Jei būtinas ilgalaikis gydymas, pacientai turi būti reguliariai stebimi.

Kartu vartoti NVNU, įskaitant specifinius ciklooksigenazės-2 inhibitorius, reikia vengti (žr. 4.5 skyrių).

Poveikis virškinimo traktui

Diflunisalį turi atsargiai vartoti pacientai, kuriems yra pasireiškęs kraujavimas iš virškinimo trakto arba buvo nustatyta opų. Pacientus, kuriems nustatyta aktyvių peptinių opų, reikia pradėti gydyti tik tuo atveju, jei galima gydymo nauda yra didesnė už galimą nepageidaujamų reakcijų riziką.

Buvo pranešta apie vartojant visus NVNU bet kuriuo gydymo metu pasireiškiančio kraujavimo iš virškinimo trakto, išopėjimo arba perforacijos atvejus, kurie gali būti mirtini, kai pasireiškia arba nepasireiškia perspėjamieji simptomai, kai anksčiau buvo arba nebuvo nustatyta sunkių virškinimo trakto sutrikimų. Siekiant sumažinti NVNU poveikio virškinimo traktui riziką, reikia numatyti galimybę atidžiai stebėti pacientus, kuriems kyla šalutinio poveikio virškinimo traktui rizika, ir jiems taikyti įprastas profilaktikos priemones, kaip antai skirti protonų siurblio inhibitorių.

Jei pasireiškia kraujavimas iš virškinimo trakto arba išopėjimas, gydymą reikia nutraukti.

Poveikis inkstams

Gauta pranešimų apie diflunisaliu gydomiems pacientams pasireiškiantį ūminį intersticinį nefritą ir kartu nustatytą hematuriją, proteinuriją ir kartais – nefrozinį sindromą.

Pacientams, kurių kraujotaka inkstuose nepakankama, kai inkstų prostaglandinai atlieka pagrindinį vaidmenį palaikant inkstų perfuziją, NVNU vartojimas gali paskatinti akivaizdžią inkstų dekompensaciją. Didžiausia rizika, kad pasireikš ši reakcija, kyla pacientams, kurių sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija, kurie serga cukriniu diabetu, vyresnio amžiaus pacientams, kurių sumažėjęs ekstraceliulinis tūris, kuriems diagnozuotas stazinis širdies nepakankamumas, sepsis arba kurie tuo metu vartoja nefrotoksišką poveikį turinčių vaistinių preparatų. Pacientams, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sumažėjimas, NVNU reikia skirti atsargiai ir stebėti inkstų funkciją. Nutraukus gydymą NVNU, paprastai atsistato iki gydymo buvusi būklė. Diflunisalio tyrimų su ATTR amiloidoze sergančiais pacientais, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba paskutinės stadijos inkstų liga, neatlikta, todėl šiems pacientams jį vartoti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Kadangi diflunisalis ir pagrindiniai jo konjuguoti metabolitai daugiausia pašalinami per inkstus, pacientus, kurių inkstų funkcija smarkiai sutrikusi, reikia atidžiai stebėti.

Poveikis širdies kraujagyslėms ir galvos smegenų kraujagyslėms

Pacientus, kuriems yra buvusi diagnozuota hipertenzija ir (arba) lengvas arba vidutinio sunkumo stazinis širdies nepakankamumas, reikia tinkamai stebėti ir konsultuoti, nes taikant gydymą NVNU buvo pranešta apie skysčių susilaikymo ir edemos atvejus.

Klinikinių tyrimų ir epidemiologiniai duomenys leidžia manyti, kad kai kurių NVNU vartojimas (ypač didelėmis dozėmis ir ilgą laiką) gali būti siejamas su šiek tiek padidėjusia arterinės trombozės reiškiniais (pvz., miokardo infarkto arba insulto) rizika. Duomenų, kuriais remiantis būtų galima atmesti tokią diflunisalio keliamą riziką, nepakanka.

Pacientus, kuriems nustatyta nekontroliuojama hipertenzija, stazinis širdies nepakankamumas, išeminė širdies liga, periferinių arterijų liga ir (arba) galvos smegenų kraujagyslių liga, gydymą diflunisaliu reikia skirti tik kruopščiai įvertinus paciento būklę. Panašų vertinimą reikia atlikti prieš pradedant ilgalaikį pacientų, kuriems nustatyta širdies ir kraujagyslių ligų rizikos veiksnių (pvz., hipertenzija, hiperlipidemija, cukrinis diabetas, rūkymas, pailgėjęs QTc intervalas), gydymą.

Infekcijos

Jei sergama kokia nors infekcija, diflunisalį reikia vartoti itin atsargiai, nes jis gali paslėpti įprastus infekcijos požymius ir simptomus.

Trombocitų funkcija

Diflunisalis yra trombocitų funkcijos inhibitorius. Reikia atidžiai stebėti diflunisalį vartojančius pacientus, kurių būklę gali neigiamai paveikti trombocitų funkcijos pokyčiai, pvz., pacientus, turinčius kraujo krešėjimo sutrikimų, arba antikoagulantus vartojančius pacientus.

Poveikis akims

Kadangi gauta pranešimų apie NVNU nepageidaujamo poveikio akims reiškinius, išvardytus 4.8 skyriuje, pacientams, kuriems taikant gydymą diflunisaliu pasireiškia akių sutrikimų, rekomenduojama atlikti oftalmologinius tyrimus.

Dėl NVNU vartojimo paūmėjanti kvėpavimo takų liga

Pacientai, kurie serga arba sirgo bronchine astma, diflunisalį turi vartoti atsargiai. Gauta pranešimų, kad NVNU kai kuriems pacientams sukelia bronchų spazmus.

Poveikis kepenims

Diflunisalį vartojantiems pacientams, kuriems pasireiškia kepenų ligą rodantys požymiai ar simptomai arba kuriems nustatyti nuo normos nukrypę kepenų funkcijos rodikliai, reikia įvertinti, ar nėra sunkesnio poveikio kepenų funkcijai požymių. Jei nuo normos nukrypę kepenų funkcijos rodikliai nesikeičia arba pablogėja, jei atsiranda kepenų ligos požymių ar simptomų arba pasireiškia sisteminio poveikio požymių, pvz., eozinofilija ar išbėrimas, gydymą diflunisaliu reikia nutraukti.

Pagalbinės medžiagos

Attrogy sudėtyje yra azodažiklio saulėlydžio geltonojo aliuminio kraplako (E110), kuris gali sukelti alerginių reakcijų.

Vienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Reikia vengti toliau nurodytų derinių su diflunisaliu.

Acetazolamidas

Remiantis klinikinio atvejo aprašymais, metabolinės acidozės rizika, kai acetazolamidas vartojamas kartu su salicilo rūgšties dariniais, padidėja. Eksperimentinių tyrimų duomenimis, salicilo rūgšties dariniai, pvz., diflunisalis, padidina laisvo farmakologiškai aktyvaus acetazolamido koncentraciją.

Antikoagulantai

NVNU slopina trombocitų agregaciją; nustatyta, kad juos vartojant pailgėja kai kurių pacientų kraujavimo trukmė. Diflunisalį vartojančius pacientus, kuriems yra pasireiškę kraujo krešėjimo sutrikimų arba kuriems tuo pat metu taikoma antikoagulantų terapija, reikia atidžiai stebėti. Tai taikoma visiems antikoaguliantams, įskaitant vitamino K antagonistus (pvz., varfariną), heparinus ir tiesioginio poveikio geriamuosius antikoaguliantus (TPGA, pvz., rivaroksabaną). Gali reikėti pakoreguoti geriamųjų antikoagulantų dozę.

Indometacinas

Vartojant diflunisalį sumažėja indometacino klirensas per inkstus ir gliukuronizacija, todėl labai padidėja indometacino koncentracija plazmoje.

Metotreksatas

Diflunisalis gali sutrikdyti inkstų funkciją, ir dėl to sumažėja metotreksato išskyrimas. Diflunisalis taip pat gali konkuruoti su vaistinių preparatų nešikliais, atsakingais už metotreksato išsiskyrimą (pvz., OAT1 ir OAT3).

Kiti NVNU ir acetilsalicilo rūgštis

Dėl padidėjusios toksiškumo virškinimo traktui galimybės tuo pačiu metu vartoti diflunisalį ir kitus NVNU (įskaitant selektyviuosius ciklooksigenazės-2 inhibitorius) nerekomenduojama.

Kortikosteroidai

Kortikosteroidus vartojant kartu su NVNU, padidėja kraujavimo iš virškinimo trakto ir opų susidarymo rizika.

Takrolimuzas

NVNU vartojant kartu su takrolimuzu, gali padidėti toksinio poveikio inkstams rizika.

Trombocitų agregaciją slopinantys vaistiniai preparatai ir selektyvieji serotonininio reabsorbcijos inhibitoriai (SSRI)

Kai šie vaistiniai preparatai vartojami kartu su NVNU, kyla didesnė kraujavimo iš virškinimo trakto rizika.

Deriniai, kuriuos vartojant būtina imtis specialių atsargumo priemonių arba pakoreguoti vaistinio preparato dozę

Antacidai

Diflunisalį vartojant kartu su aliuminio hidroksidu, mažėja diflunisalio absorbcija. Tarp šių vaistinių preparatų vartojimo reikia daryti 2 valandų pertrauką.

Ciklosporinas

Kartu su ciklosporinu skiriamų NVNU vartojimas buvo siejamas su padidėjusiu ciklosporino toksiškumu – galbūt dėl sumažėjusios inkstų prostaciklino sintezės. Ciklosporiną vartojantys pacientai turi atsargiai vartoti NVNU. Inkstų funkciją būtina atidžiai stebėti.

Vaistiniai preparatai nuo hipertenzijos

Kartu su NVNU vartojant kai kuriuos vaistinius preparatus nuo hipertenzijos, įskaitant AKF inhibitorius, beta blokatorius ir diuretikus, gali sumažėti antihipertenzinis poveikis. Todėl svarstant galimybę pacientams, vartojantiems vaistinius preparatus nuo hipertenzijos, papildomai skirti NVNU, reikia būti atsargiems.

Širdį veikiantys glikozidai

Gauta pranešimų apie padidėjusią digoksino koncentraciją serume, kai tuo pačiu metu vartojama acetilsalicilo rūgštis, indometacinas ir kiti NVNU. Todėl pradedant arba nutraukiant gydymą tuo pačiu metu vartojamais digoksinu ir NVNU, reikia atidžiai stebėti digoksino koncentraciją serume.

Diuretikai

NVNU gali silpninti diuretikų poveikį. Diuretikai gali padidinti NVNU toksinio poveikio inkstams riziką.

Litis

Tuo pačiu metu vartojant indometaciną ir litį, psichiatrinių sutrikimų turintiems pacientams ir sveikiems asmenims, kurių ličio koncentracija plazmoje pastovi, nustatytas kliniškai reikšmingas ličio koncentracijos plazmoje padidėjimas ir ličio klirensas per inkstus sumažėjimas. Šis poveikis siejamas su prostaglandino sintezės slopinimu; panašus poveikis galimas ir vartojant kitus NVNU. Todėl kai tuo pat metu vartojami NVNU ir litis, reikia atidžiai stebėti, ar pacientui nepasireiškia ličio toksiškumo požymių. Be to, pradedant gydymą tokiu deriniu, reikia ličio koncentraciją serume stebėti dažniau.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Nuo 20-os nėštumo savaitės diflunisalis gali sukelti oligohidramnioną, pasireiškiantį sutrikus vaisiaus inkstų funkcijai. Tai gali įvykti vos pradėjus gydymą ir jį nutraukus paprastai išnyksta. Be to, kai buvo taikomas gydymas antrą trimestrą, gauta pranešimų apie arterinio latako susiaurėjimo atvejus; nutraukus gydymą, dauguma jų išnyko. Todėl diflunisalio negalima vartoti pirmą ir antrą nėštumo trimestrą, nebent tai akivaizdžiai būtina. Jei gydymas diflunisaliu būtinas, nuo 20-os gestacinės savaitės iki trečiojo nėštumo trimestro (28-os savaitės), kai diflunisalio vartoti draudžiama, turi būti vykdoma prenatalinė oligohidramniono ir arterinio latako susiaurėjimo stebėseną. Nustačius oligohidramnioną arba arterinio latako susiaurėjimą, gydymą diflunisaliu būtina nutraukti.

Prostaglandinų sintezės inhibitorių vartojimas trečiąjį nėštumo trimestrą gali turėti vaisiui tokį poveikį:

- kardiopulmoninis toksiškumas (priešlaikinis arterinio latako susiaurėjimas ir (arba) užakimas ir plaučių hipertenzija);

- inkstų funkcijos sutrikimas (žr. pirmiau);

motinai ir naujagimiui nėštumo pabaigoje:

- galimas kraujavimo trukmės pailgėjimas; antiagregacinis poveikis gali pasireikšti net vartojant labai mažas dozes;
- gimdos susitraukimų slopinimas; dėl to gimdymas gali būti pavėluotas arba gali pailgėti gimdymo trukmė.

Todėl diflunisalio vartoti trečiąjį nėštumo trimestrą draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Žindymas

Diflunisalis išsiskiria į moterų pieną tokiais kiekiais, kad galima tikėtis poveikio žindomiems naujagimiams ir (arba) kūdikiams. Diflunisalio draudžiama vartoti žindymo laikotarpiu (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Diflunisalio vartojimas gali pakenkti moterų vaisingumui, todėl pastoti norinčioms moterims jo vartoti nerekomenduojama. Moterims, kurioms sunku pastoti arba kurioms atliekamas nevaisingumo tyrimas, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti diflunisalio vartojimą.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Manoma, kad diflunisalis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios ir svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias pranešta vartojant diflunisalį, yra susijusios su poveikiu virškinimo traktui.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos toliau išvardytos pagal *MedDRA* organų sistemų klasę (OSK) ir pagal dažnį, nustatytą vadovaujantis įprasta konvencija: labai dažnos ($\geq 1/10$), dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retos ($< 1/10\,000$) dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Organų sistemų klasė	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Labai retos
Infekcijos ir infestacijos		Virusinis gastroenteritas		
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Trombocitopenija, neutropenija, agranulocitozė, aplazinė anemija, hemolizinė anemija	

Organų sistemų klasė	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Labai retos
Imuninės sistemos sutrikimai			Ūminė anafilaksinė reakcija su bronchų spazmais, angioedema, padidėjusio jautrumo vaskulitas, padidėjusio jautrumo sindromas	
Psichiniai sutrikimai			Depresija, haliucinacijos, nervingumas, sumišimas	
Nervų sistemos sutrikimai		Galvos skausmas, svaigulys, mieguistumas, nemiga	Galvos svaigimas (<i>vertigo</i>), galvos sukimasis, parestezija	
Akių sutrikimai		Akių hipertenzija	Laikini regėjimo sutrikimai, įskaitant neryškų matymą	
Ausų ir labirintų sutrikimai		Ūžesys (<i>tinnitus</i>)		
Širdies sutrikimai		Širdies nepakankamumas	Palpitacijos, sinkopė	
Kraujagyslių sutrikimai		Hipertenzija		Alerginis vaskulitas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai			Dispėja	Rinitas, astma
Virškinimo trakto sutrikimai	Dispepsija	Virškinimo trakto skausmas, viduriavimas, pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, dujų kaupimasis, virškinimo trakto perforacija ir kraujavimas, gastroezofaginio refliukso liga	Peptinė opa, anoreksija, gastritas, hematemėzė, melena, opinis stomatitas, kolito paūmėjimas ir Krono liga	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai			Gelta, kartais su karščiavimu, cholestazė, kepenų funkcijos sutrikimas, hepatitas	Padidėjęs transaminazių aktyvumas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas, prakaitavimas, dermatitas, eritema	Niežėjimas, gleivinės išsausėjimas, stomatitas, jautrumas šviesai, dilgėlinė, daugiaformė eritema, Stivenso-Džonsono (<i>Stevens Johnson</i>) sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, eksfoliacinis dermatitas	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Mėšlungis	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Inkstų nepakankamumas, proteinurija	Dizurija, inkstų funkcijos sutrikimas, intersticinis nefritas, hematurija, nefritinis sindromas	

Organų sistemų klasė	Labai dažnos	Dažnos	Nedažnos	Labai retos
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		Nuovargis, edema, periferinė edema, krūtinės skausmas, ankstyvas sotumo jausmas	Astenija, apetito sumažėjimas	
Tyrimai		Teigiamas slapto kraujo tyrimas, sumažėjęs hematokrito kiekis		

Keliems diflunisaliu gydytiems pacientams nustatytas akivaizdus padidėjusio jautrumo sindromas. Šiam sindromui būdingi tokie simptomai: karščiavimas, šaltkrėtis, įvairaus sunkumo odos reakcijos, kepenų funkcijos pokyčiai, gelta, leukopenija, trombocitopenija, eozinofilija, diseminuota intravaskulinė koaguliacija, inkstų funkcijos sutrikimas, adenitas, artralgija, mialgija, artritas, anoreksija, dezorientacija.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nustatyti dažniausi perdozavimo požymiai ir simptomai yra mieguistumas, svaigulys, vėmimas, pykinimas, epigastrinis skausmas, kraujavimas iš virškinimo trakto, viduriavimas, hiperventiliacija, tachikardija, prakaitavimas, ūžesys (*tinnitus*), dezorientacija, stuporas, sujaudinimas ir koma. Taip pat gauta pranešimų apie sumažėjusį šlapimo kiekį, širdies ir kvėpavimo sustojimą. Mažiausia diflunisalio, vartojamo vieno, dozė, nurodyta kaip sukėlus mirtį, buvo 15 g dozė. Mirties atvejis taip pat buvo užregistruotas perdozavus vaistinių preparatų derinio, kurio sudėtyje buvo 7,5 g diflunisalio.

Jei buvo neseniai perduotuota vaistinio preparato, reikia ištuštinti skrandį – dirbtinai sukelti vėmimą arba išplauti skrandį. Pacientą būtina atidžiai stebėti ir jam taikyti simptominių ir palaikomąjį gydymą. Kad vaistinis preparatas lengviau pasišalintų su šlapimu, reikia stengtis palaikyti inkstų funkciją. Dėl stipraus jungimosi prie baltymų hemodializė nerekomenduojama. Būtina stebėti inkstų ir kepenų funkciją, taip pat paciento klinikinę būklę. Traukuliams gydyti turi būti skiriami vaistiniai preparatai nuo traukulių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – salicilo rūgštis ir jos dariniai,
ATC kodas – NO2BA11

Veikimo mechanizmas

Diflunisalis yra stiprus tetramerinio transtiretino (TTR) stabilizatorius, kuris veiksmingai stabilizuoja tetramerą, neleisdamas atsiskirti TTR monomerams, kurie sukelia amiloidozės patologiją.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Metodika

Diffunisalio veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas atliekant tarptautinį, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą, placebo kontroliuojamą klinikinį tyrimą. Pacientams (N=130) atsitiktinės atrankos būdu santykiu 1:1 2 metus buvo skiriama 250 mg diflunisalio 2 kartus per parą (N=64) arba placebo (N=66). Pacientai buvo 18–75 metų, jiems buvo nustatytos biopsija patvirtintos amiloido sankaupos, mutavusio TTR genotipas, periferinės ar autonominės neuropatijos klinikiniai požymiai ir jie reguliariai daugiau kaip 50 % būdravimo laiko praleido ne lovoje arba sėdėdami (fizinė būklė pagal ECOG skalę įvertinta <3 balu). Kitos neįtraukimo į tyrimą priežastys: sensomotorinė polineuropatija, ribota išgyvenimo trukmė (<2 metai), anksčiau atliktas kepenų persodinimas, sunkus stazinis širdies nepakankamumas (IV klasės pagal NYHA klasifikaciją), inkstų nepakankamumas (apskaičiuotas kreatinino klirensas < 30 ml/min) ir taikomas gydymas antikoagulantais. Tirtų pacientų mutacijų pasiskirstymas: V30M (n=71), L58H (n=15), T60A (n=15), S50R (n=4), F64L (n=4), D38A, S77Y, E89Q ir V122I (n=2 kiekviena), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S ir I107F (n=1 kiekviena).

Pirminė vertinamoji baigtis, t. y. polineuropatijos progresavimo taikant skirtingus gydymo būdus skirtumas, buvo vertinama pagal Neuropatijos sutrikimo vertinimo skalę ir 7 nervų tyrimus (NIS+7). NIS+7 balai svyruoja nuo 0 (neurologinių sutrikimų nėra) iki 270 balų (periferinės nervų funkcijos nenustatyta).

Rezultatai

Prieš pradedant gydymą pacientų vidutinis amžius buvo 60,2 metų, vidutinis NIS+7 balas – 55,3 vieneto. 66,9 % pacientų buvo vyrai, 78,5 % – baltosios rasės. 122 iš 130 (93,8 %) pacientų buvo diagnozuota 1 arba 2 stadijos šeiminė amiloidinė polineuropatija (ŠAP).

Pradinės skirtingų gydymo grupių charakteristikos, TTR genotipas ir polineuropatijos stadija buvo panašūs. Beveik trečdaliui (30,8 %) pacientų vaikščiojant buvo reikalinga pagalba, o 4 kiekvienos gydymo grupės pacientams – neįgaliojo vežimėlis (ŠAP 3 stadija). Skirtingų grupių gydymo rezultatų rodikliai įtraukimo į tyrimą metu statistiškai nesiskyrė.

Tiriamąjį vaistinio preparato vartojimą prieš pasibaigiant 2 metų gydymo laikotarpiui nutraukė 51,5 % pacientų (42,2 % pacientų, kuriems atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirtas diflunisalis, ir 60,6 % pacientų – kuriems paskirtas placebo). Pagrindinės priežastys, dėl kurių pasitraukta iš tyrimo, – ligos progresavimas ir ortotopinė kepenų transplantacija. Atlikus analizę nustatyta, kad prieš pasitraukiant iš tyrimo liga buvo gerokai progresavusi. Pacientų, kurie pasitraukė iš tyrimo po 12 mėnesių, NIS+7 balas buvo gerokai didesnis. Toliau pateikiama ketintos gydyti (ITT) populiacijos analizė.

2 lentelė. ITT populiacijoje atliktos tęstinės analizės rezultatai

Kintamasis rodiklis	Pradinio įvertinimo balas		Vidutinis skirtumas 12-ą mėnesį atmetus placebo grupės rezultatus (95 % PI)	Vidutinis skirtumas 24-ą mėnesį atmetus placebo grupės rezultatus (95 % PI)
	Diflunisalis	Placebas		
NIS+7 (pirminė vertinamoji baigtis)	51,57	59,00	6,4 (1,2; 11,6) p = 0,017	18,0 (9,9; 26,2) p < 0,001

Rezultatai buvo vertinami neatsižvelgiant į lytį, geografinį regioną ir ligos sunkumą įtraukimo į tyrimą metu.

Daugumai tirtų pacientų (77,7 %) buvo nustatytas vienas iš trijų dažniausiai pasitaikančių atskiros vietos TTR variantų. Yra ne mažiau kaip 100 kitų galimų atskirų vietų mutacijų, galinčių sukelti TTR amiloidozę. Tyrime buvo vertinamos 19 iš jų. Manoma, kad diflunisalio veikimo mechanizmas būdingas visiems TTR variantams, ir kad tyrimo rezultatai bus pagrįsti nepriklausomai nuo esamos mutacijos.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Terapinėmis dozėmis vartojamas diflunisalis beveik visiškai absorbuojamas. Didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama per 2–3 valandas. Maistas turi įtakos diflunisalio absorbcijos greičiui, bet ne absorbcijos lygiui.

Pasiskirstymas

Diflunisalis stipriai jungiasi prie plazmos baltymų – prie plazmos baltymų prisijungia 98–99 % diflunisalio.

Vartojant klinikinę 250 mg du kartus per parą dozę, pusiausvyrinės diflunisalio koncentracijos plazmoje susidaro po 4–5 parų; diflunisalio pusinės eliminacijos laikas plazmoje yra 8–10 valandų. Vartojant du kartus per parą vartojamas didesnes kartotines diflunisalio dozes, laikas iki susidaro pusiausvyrinės diflunisalio koncentracijos ir pusinės eliminacijos laikas plazmoje padidėja proporcingai skiriamai dozei.

Metabolizmas

Žmogaus kraujo plazmoje diflunisalio metabolitų nenustatyta. Diflunisalį iš esmės kepenyse metabolizuoja 2 fazės konjugacijos fermentai; šlapime buvo nustatyta jo konjugatų.

Eliminacija

Žmogaus organizme diflunisalis daugiausia metabolizuojamas į du gliukuronidų konjugatus ir vieną sulfato konjugatą, kurie yra tirpūs vandenyje ir išsiskiria su šlapimu. Diflunisalis mažesniais kiekiais taip pat pašalinamas su šlapimu – maždaug 5 % suvartotos dozės. Manoma, kad amžius, svoris, lytis ir etninė kilmė neturėtų turėti didelės įtakos diflunisalio eliminacijai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo, galimo kancerogeniškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo, be to, kuris jau nurodytas kituose šios preparato charakteristikų santraukos skirsniuose. Tačiau, atsižvelgiant į dozes ir (arba) žmonių lygiavertes dozes, poveikis esant nepastebėto neigiamo poveikio ribai (NOAEL) įvairių tyrimų metu buvo tik šiek tiek didesnis ar net mažesnis už pacientų, vartojusių didžiausią žmonėms rekomenduojamą dozę.

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Diflunisalio poveikio žiurkių vaisingumui įrodymų nėra, bet nustatyta, kad jį vartojant pailgėja žiurkių gestacijos laikotarpis. Diflunisalio toksinio poveikio pelių, žiurkių ir krabaėdžių makakų vystymuisi įrodymų nėra. Triušėms vaistinis preparatas sukėlė sunkią patelių hemolizinę anemiją ir dėl to pasireiškė toksinis poveikis vaisiaus vystymuisi.

Toksinis poveikis jaunikliams

Duomenys rodo, kad diflunisalio toksiškas poveikis labiau pasireiškia žiurkių ir šunų naujagimiams nei suaugusiems gyvūnams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460) (PH 101)
Pregelifikuotas krakmolą (E1422)
Kroskarmeliozės natrio druska (E468)
Koloidinis bevandenio silicio dioksidas (E551)
Magnio stearatas
Hidroksipropilmetilceliuliozė (E464) 2910 E5 / Hipromeliozė
Makrogolis 3350 (E1521)
Titano dioksidas (E171)
Saulėlydžio geltonojo aliuminio dažalas (E110)
Išgrynintas vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu užsukamuoju polipropileno dangteliu su nuplėsiama plomba ir tarpikliu. Pakuotės dydis – 100 plėvele dengtų tablečių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1929/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data:

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD sąrašė*), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį, arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Attrogy 250 mg plėvele dengtos tabletės
diflunisalis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje tabletėje yra 250 mg diflunisalio.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Saulėlydžio geltonasis FCF (E 110)

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

100 tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Purpose Pharma International AB
114 46 Stockholm
Švedija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/25/1929/0001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Attrogy [tik išorinė pakuotė]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Attrogy 250 mg plėvele dengtos tabletės diflunisalis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Attrogy ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Attrogy
3. Kaip vartoti Attrogy
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Attrogy
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Attrogy ir kam jis vartojamas

Attrogy sudėtyje yra veikliosios medžiagos diflunisalio.

Attrogy skirtas:

- gydyti suaugusiuosius, sergančius 1 stadijos šeimine transtiretino amiloidoze, kai pasireiškia polineuropatija – paveldima liga, kuria sergant aplink kūno audinius, įskaitant nervus, ima kauptis amiloidinės fibrilės. 1 stadijos liga sergantiems žmonėms pasireiškia tokie simptomai kaip, pvz., dilgčiojimas, tirpulis ar silpnumas, ypač kojų ar pėdų;
- gydyti suaugusiuosius, sergančius 2 stadijos šeimine transtiretino amiloidoze, kai pasireiškia polineuropatija – paveldima liga, kuria sergant aplink kūno audinius, įskaitant nervus, ima kauptis amiloidinės fibrilės. 2 stadijos liga sergantiems žmonėms gali pasireikšti stipresnis rankų ir pėdų dilgčiojimas, tirpulis ar silpnumas, dėl to jiems gali būti sunkiau vaikščioti ar atlikti kasdienės užduotis.

Šeimine transtiretino amiloidoze sergančių pacientų baltymas transtiretinas yra pakitęs ir lengvai suyra. Iš suirusio baltymo susiformuoja skaidulinė medžiaga, vadinama amiloidinėmis fibrilėmis, kurios kaupiasi kūno audiniuose ir organuose, neleidamos jiems normaliai funkcionuoti.

Attrogy stabilizuoja transtiretiną prie jo prisijungdamas taip, kad jis taptų stabilus ir nebesiskaidytų. Tai neleidžia pakitusiam baltymui formuoti kenksmingų amiloidų fibrilių.

2. Kas žinotina prieš vartojant Attrogy

Attrogy vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija diflunisaliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums yra pasireiškę tokie simptomai kaip, pvz., ūminė astma, bėrimas, sloga ar odos patinimas pavartojus vaistų, kurių sudėtyje yra acetilsalicilo rūgšties (daugelio vaistų, vartojamų skausmui ir karščiavimui malšinti, sudėtyje esanti medžiaga) arba nesteroidinių vaistų nuo

uždegimo (NVNU) (pvz., ibuprofeno, naprokseno, diklofenako, celekoksibo), vartojamų karščiavimui, skausmui ir uždegimui malšinti;

- jeigu Jums pasireiškia kraujavimas iš skrandžio ar žarnyno;
- jeigu Jums diagnozuotas širdies nepakankamumas;
- jeigu turite sunkių inkstų funkcijos sutrikimų;
- jeigu turite sunkių kepenų funkcijos sutrikimų;
- jeigu prasidėjo 3-asis nėštumo trimestras;
- žindymo laikotarpiu.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš pradėdami vartoti Attrogy,

- jeigu vartojate NVNU (pvz., ibuprofeną, naprokseną, diklofenaką arba celekoksibą), ypač jei esate vyresnis kaip 65 metų; prieš pradėdami vartoti šį vaistą, pasitarkite su gydytoju;
- jeigu Jums buvo arba yra nustatyta skrandžio arba žarnyno opa;
- jeigu Jums buvo nustatyta širdies arba kraujotakos sutrikimų, pvz., padidėjęs kraujospūdis, jeigu Jūsų širdis nevarinėja kraujo taip, kaip turėtų, ir tai sukelia dusulį, nuovargį ir kulkšnių patinimą, širdies liga, kurią sukelia širdies raumenį krauju aprūpinančių kraujagyslių susiaurėjimas arba užsikimšimas, sutrikusi kojų ir rankų arterijų kraujotaka, galvos smegenis krauju aprūpinančių kraujagyslių liga;
- jeigu Jūsų kraujyje padidėjęs lipidų (pvz., cholesterolio) kiekis, jeigu rūkote ir (arba) Jums nustatyta tam tikra širdies elektrinės veiklos anomalija, vadinama pailgėjusio QT intervalo sindromu;
- jeigu Jūsų inkstų funkcija sutrikusi arba Jūs sergate diabetu, nes, geriant nepakankamai skysčių, Jums gali išsivystyti inkstų funkcijos sutrikimų. Dėl tos pačios priežasties, prieš vartodami vaistą, pasitarkite su gydytoju, jeigu gėrėte nepakankamai skysčių arba jų netekote nuolat vemdami arba viduriuodami;
- jeigu Jūsų širdies ar kepenų funkcija sutrikusi arba Jums nustatyti nuo normos nukrypę kepenų funkcijos rodikliai, jei turite kraujo krešėjimo problemų arba vartojate kraują skystinančius vaistus;
- jeigu Jums pasireiškia infekcijos požymių arba simptomų;
- jeigu turite su akimis susijusių problemų arba jums kyla naujų problemų, nes rekomenduojama pasitikrinti akis;
- jeigu sergate ar anksčiau sirgote astma arba turėjote kvėpavimo sutrikimų.

Vaikams ir paaugliams

Attrogy nėra skirtas vaikams ar paaugliams iki 18 metų, nes jiems nepasireiškia šeiminių transtiretino amiloidozės simptomų.

Kiti vaistai ir Attrogy

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu, jeigu vartojate vieną iš šių vaistų:

- antacidų, kurių sudėtyje yra aliuminio hidroksido (vartojami rėmeniui gydyti). Jeigu vartojate antacidas, turite daryti 2 valandų pertrauką tarp Attrogy ir antacidinių vaistų vartojimo,
- acetazolamido (vartojamas glaukomiui gydyti),
- metotreksato (vartojamas nuo vėžio ir reumato),
- varfarino ir kitų geriamųjų antikoagulantų bei trombocitų agregaciją slopinančių vaistų (vartojami siekiant išvengti kraujo krešulių susidarymo),
- acetilsalicilo rūgšties (medžiaga, kurios yra daugelio vaistų, vartojamų skausmui ir karščiavimui mažinti, sudėtyje),
- indometacino ir kitų NVNU (vartojami karščiavimui, skausmui ir uždegimui malšinti),
- ciklosporino ir takrolimuzo (vartojami siekiant išvengti persodintų organų atmetimo),
- vaistų, kuriais gydomas padidėjęs kraujospūdis arba aritmija,
- diuretikų, pvz., hidrochlorotiazido, furozemido, amilorido (vartojami esant skysčių susilaikymui),
- ličio (bipoliniui sutrikimui gydyti),

- kortikosteroidų (jais gydomas uždegimas),
- selektyviųjų serotonino reabsorbcijos inhibitorių, dažnai vadinamų SSRI (depresijai gydyti).

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Pirmuosius 6 nėštumo mėnesius Attrogy vartoti negalima, nebent tai akivaizdžiai būtina ir rekomenduota gydytojo. Jeigu Jums prasidėjo paskutinis nėštumo trimestras, Attrogy vartoti **draudžiama**.

Šis vaistas gali pakenkti dar negimusiam vaikui arba sukelti problemų gimdymo metu. Šis vaistas negimusiam vaikui gali sukelti inkstų ir širdies funkcijos sutrikimų. Jis gali turėti įtakos Jūsų ir kūdikio kraujavimui, taip pat pavėlinti arba pailginti gimdymo trukmę.

Jeigu šį vaistą nuo 20-os nėštumo savaitės vartosite daugiau nei kelias dienas, Jūsų gydytojas rekomenduos papildomai stebėti Jūsų sveikatą. Taip yra dėl to, kad vartojant Attrogy gali sutrikti dar negimusio kūdikio inkstų funkcija ir dėl to sumažėti kūdikį gimdoje supančio skysčio kiekis (oligohidramnionas) arba susiaurėti kūdikio širdies kraujagyslė (arterinis latakas). Šio vaisto vartojimą būtinai turite nutraukti iki 28-os nėštumo savaitės.

Žindymas

Žindymo laikotarpiu Attrogy vartoti draudžiama. Attrogy veiklioji medžiaga diflunisalis išsiskiria į moterų pieną.

Vaisingumas

Attrogy gali sumažinti moterų vaisingumą, todėl pastoti norinčioms moterims jo vartoti nerekomenduojama.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Šis vaistas neturėtų veikti Jūsų gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Attrogy sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E 110).

Gali sukelti alerginių reakcijų.

Attrogy sudėtyje yra natrio.

Kiekvienoje šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Attrogy

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Rekomenduojama dozė yra viena 250 mg tabletė du kartus per parą.

Rekomenduojama nuryti visą tabletę. Dėl kartoaus skonio tablečių nerekomenduojama smulkinti ar kramtyti. Kad išvengtumėte nepageidaujamo poveikio skrandžiui ir žarnynui, tabletes geriau vartokite kartu su maistu. Jeigu vartojate antacidus, prieš vartodami Attrogy tabletes, palaukite 2 valandas.

Ką daryti pavartojus per didelę Attrogy dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Attrogy

Jei praleidote dozę, palaukite, kol ateis laikas gerti kitą dozę. Po to tabletes gerkite įprastai. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Sunkus šalutinis poveikis

Nebevartokite Attrogy ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu pasireikštų bent vienas iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- veido, lūpų, liežuvio, gerklės, rankų ar kojų tinimas. Tai gali būti angioedemos (staigus patinimas, kurį dažnai sukelia alerginė reakcija) simptomai;
- išplitęs stiprus bėrimas ir odos lupimasis; kartu gali pasireikšti karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, atsirasti burnos, akių ir (arba) lyties organų pūslių. Tai gali būti gyvybei pavojingos reakcijos, vadinamos Stivenso-Džonsono sindromu, simptomai.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kraujavimo iš žarnyno požymiai, pvz., kraujas išmatose, deguto spalvos išmatos, vėmimas krauju arba į maltą kavą panašiomis tamsiomis dalelėmis.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- nevirškinimas arba rūmuo (dispepsija).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- virusinė skrandžio infekcija;
- skrandžio ir žarnyno (virškinimo trakto) skausmas;
- viduriavimas;
- šleikštulys (pykinimas);
- vėmimas;
- vidurių užkietėjimas;
- dujos (dujų kaupimasis);
- skrandžio arba žarnyno įplyšimas (perforacija);
- kraujavimas iš skrandžio arba žarnyno;
- skrandžio rūgšties turinio grįžimas į burną su skrandžiu jungiantį vamzdelį (gastroezofaginio reflukso liga);
- prisivalgymo jausmas suvalgius nedidelį kiekį maisto (ankstyvas sotumo jausmas);
- galvos skausmas;
- svaigulys;
- padidėjęs akispūdis (akių hipertenzija);
- miego sutrikimai (nemiga);
- nuovargis;
- mieguistumas;
- išbėrimas;
- prakaitavimas;
- ūžesys (*tinnitus*);
- inkstų nepakankamumas;
- širdies nepakankamumas;
- skausmas krūtinės srityje;

- odos uždegimas (dermatitas);
- odos paraudimas (eritema);
- padidėjęs kraujospūdis (hipertenzija);
- skysčių susilaikymas (edema);
- sumažėjusi raudonųjų kraujo ląstelių procentinė dalis (sumažėjęs hematokrito kiekis);
- paslėptas kraujas išmatose (teigiamas slapto kraujo tyrimas);
- neįprastai didelis baltymų kiekis šlapime (proteinurija);

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- staigi, sunki alerginė reakcija, kai pernelyg stipriai susitraukia kvėpavimo takų raumenys ir dėl to pasidaro sunku kvėpuoti (ūminė anafilaksinė reakcija su bronchų spazmais);
- skysčių kaupimasis aplink širdį (angioedema);
- karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų ar sąnarių skausmas, nuo normos nukrypę kepenų ar inkstų funkcijos rodikliai, nuo normos nukrypę kraujo tyrimų rezultatai, odos išbėrimas arba pageltimas (padidėjusio jautrumo sindromas);
- skrandžio arba plonosios žarnos opa (peptinė opa);
- apetito sumažėjimas;
- skrandžio gleivinės uždegimas (gastritas);
- vėmimas krauju (hematemėzė);
- alerginių reakcijų sukeltas smulkiųjų kraujagyslių uždegimas (padidėjusio jautrumo vaskulitas);
- gyvybei pavojinga reakcija su į gripą panašiais reiškiniais ir odos, burnos, akių ir lytinių organų gleivinės pūslelėmis (toksinė epidermio nekrolizė);
- odos reakcija, pasireiškianti ant odos raudonais spuogeliais arba dėmėmis, kurie gali atrodyti kaip taikinyš arba jaučio akis – tamsiai raudonu viduriu, kurį supa šviesesni rausvi ratilai (daugiaformė eritema);
- sunkus odos sutrikimas, sukeliantis išplitusį viršutinių odos sluoksnių lupimąsi ir pleiskanojimą ir kartu pasireiškia karščiavimas (eksfoliacinis dermatitas), burnos ir lūpų uždegimas (opinis stomatitas);
- burnos gleivinės uždegimas (stomatitas);
- jautrumas šviesai;
- niežėjimas (*pruritus*);
- drėgnų kūno paviršių, pvz., burnos gleivinės, išsausėjimas;
- inkstų kanalėlių ir audinio tarp jų uždegimas (intersticinis nefritas);
- odos ir akių pageltimas (gelta), kartais kartu su karščiavimu;
- dėl užsikimšimo sumažėjęs tulžies nutekėjimas iš kepenų (cholestazė);
- sutrikusi kepenų funkcija;
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- storosios žarnos uždegimo pasunkėjimas (kolito paūmėjimas);
- Krono ligos pasunkėjimas;
- odos dilgčiojimas arba dilgsėjimas, dilgėlinė (urtikarija);
- skausmingas šlapinimasis (dizurija);
- inkstų funkcijos sutrikimai (sutrikusi inkstų funkcija);
- simptomų derinys, įskaitant patinimą, padidėjusį kraujospūdį ir sumažėjusį šlapimo kiekį, kuriuos sukelia inkstų filtravimo sistemos uždegimas (nefritinis sindromas);
- kraujas šlapime (hematurija);
- deguto spalvos išmatos (melena);
- silpnumas (astenija);
- palpitacijos;
- apalpinimas (sinkopė);
- sukimosi pojūtis (galvos svaigimas (*vertigo*));
- galvos sukimasis;
- dusulys (dispnėja);
- nervingumas;

- depresija;
- haliucinacijos;
- sumišimas;
- laikini regėjimo sutrikimai, įskaitant neryškų matymą;
- mėšlungis;
- dygsėjimas ir bėdymas (parestezija);
- sumažėjęs trombocitų, kraujui krešėti padedančių dalelių, kiekis kraujyje (trombocitopenija);
- sumažėjęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių neutrofilų kiekis (neutropenija);
- labai mažas tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių granulocitų, kurie yra svarbūs kovojant su infekcija, kiekis (agranulocitozė);
- kaulų čiulpai nebegamina naujų kraujo ląstelių (aplazinė anemija);
- pernelyg spartus raudonųjų kraujo ląstelių irimas (hemolizinė anemija).

Labai reti šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 asmenų):

- sloga (rinitas);
- astma;
- kraujo tyrimais nustatytas padidėjęs kepenų fermentų (transaminazių) aktyvumas;
- alergijos sukeltas smulkiųjų kraujagyslių uždegimas (alerginis vaskulitas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Attrogy

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Etiketėje ir ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šio vaisto laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Attrogy sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra diflunisalis. Vienoje tabletėje yra 250 mg diflunisalio.
 - Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė (E 460), pregelifikuotas krakmolos (E 1422), kroskarmeliozės natrio druska (E 468), koloidinis bevandenis silicio dioksidas (E 551), magnio stearatas, hidroksipropilmetilceliuliozė (E 464), makrogolis 3350 (E 1521), titano dioksidas (E 171), saulėlydžio geltonasis FCF (E 110), išgrynintas vanduo.
- Šio vaisto sudėtyje yra saulėlydžio geltonojo FCF (E 110), žr. 2 skyrių.

Attrogy išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šis vaistas yra šviesiai oranžinės spalvos, abipusiai išgaubtos, plėvele dengtos tabletės, tiekiamos plastikiniame buteliuke su plastikiniu užsukamuoju dangteliu. Jis tiekiamas pakuotėmis po 100 tablečių.

Registruotojas

Purpose Pharma International AB
Grev Turegatan 13b
114 46 Stockholm
Švedija
El. paštas: regulatory@purposepharma.com

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje:
<https://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.