

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Attrogy 250 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 250 mg diflunizalu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletka zawiera 60 µg żółcieni pomarańczowej (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana (tabletki).

Jasnopomarańczowa, obustronnie wypukła tabletka powlekana w kształcie kapsułki, z grawerem „D250” po jednej stronie, gładka po drugiej stronie. Tabletka ma szerokość 6,35 mm i długość 14,29 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Attrogy jest wskazany w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (amyloidozy hATTR) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w stadium 1 lub 2.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka diflunizalu to jedna tabletka 250 mg dwa razy na dobę. Tabletki najlepiej przyjmować razem z posiłkiem, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Specjalne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Diflunizal należy stosować ostrożnie u pacjentów w podeszłym wieku, którzy są bardziej podatni na występowanie działań niepożądanych. U pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) bez ciężkiej niewydolności nerek lub wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz poniżej oraz punkty 4.3 i 4.4). Leczenie należy kontrolować w regularnych odstępach czasu i przerwać w przypadku braku korzyści lub wystąpienia nietolerancji.

Upośledzenie czynności nerek

Ponieważ diflunizal i jego główne metabolity są wydalone przede wszystkim przez nerki, u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek jego okres półtrwania jest wydłużony. Diflunizal jest przeciwwskazany u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek ($GFR \leq 30$ ml/min; patrz punkty 4.3 i 4.4). U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności nerek nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego.

Upośledzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha) nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego. Diflunizal jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha; patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży we wskazaniu związanym z amyloidozą hATTR diflunizal nie znajduje zastosowania.

Sposób podawania

Zaleca się połykanie tabletek w całości, nie należy ich rozkruszać ani żuć ze względu na ich gorzki smak. U pacjentów przyjmujących leki zobojętniające kwas żołądkowy należy zachować 2-godzinny odstęp między przyjęciem diflunizalu i przyjęciem leków zobojętniających kwas żołądkowy.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Wcześniejsze ostre napady astmatyczne, pokrzywka, nieżyt nosa lub obrzęk naczynioruchowy po przyjęciu kwasu acetylosalicylowego bądź innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) — z powodu ryzyka reakcji krzyżowej.

Czynne krwawienie z przewodu pokarmowego.

Ciężka niewydolność serca (patrz punkt 4.4).

Ciężkie upośledzenie czynności nerek ($GFR \leq 30$ ml/min; patrz punkt 4.4).

Ciężkie upośledzenie czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha; patrz punkt 4.4).

Stosowanie w trzecim trymestrze ciąży i u matek karmiących piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci leczeni długotrwale niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, takimi jak diflunizal, powinni być regularnie kontrolowani przez lekarza w ramach monitorowania działań niepożądanych. Pacjenci w podeszłym wieku są szczególnie podatni na działania niepożądane NLPZ, zwłaszcza krwawienie z przewodu pokarmowego i perforację, które mogą prowadzić do zgonu. Nie zaleca się długotrwałego stosowania NLPZ u tych pacjentów. Jeśli wymagane jest długotrwałe leczenie, pacjenci powinni być regularnie monitorowani.

Należy unikać jednoczesnego stosowania NLPZ, w tym inhibitorów cyklooksygenazy 2 (patrz punkt 4.5).

Wpływ na przewód pokarmowy

Diflunizal należy stosować ostrożnie u pacjentów z krwawieniem z przewodu pokarmowego lub wrzodami w wywiadzie. U pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka leczenie należy rozpocząć tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści z leczenia przeważają nad potencjalnym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych.

Zgłaszano przypadki krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji, które mogą prowadzić do zgonu, w związku ze stosowaniem jakichkolwiek NLPZ w dowolnym czasie leczenia,

z występowaniem objawów ostrzegawczych bądź bez nich, a także bez wcześniejszych poważnych zdarzeń ze strony przewodu pokarmowego w wywiadzie. U pacjentów, u których istnieje ryzyko działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, należy rozważyć ściśle monitorowanie i standardowe postępowanie profilaktyczne, takie jak stosowanie inhibitorów pompy protonowej, w celu zmniejszenia ryzyka takich działań wywołanych przez NLPZ.

W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia należy przerwać leczenie.

Wpływ na nerki

U pacjentów otrzymujących diflunizal zgłaszano przypadki ostrego śródmiąższowego zapalenia nerek z krwimoczem, białkomoczem i czasami zespołem nerczycowym.

U pacjentów ze zmniejszonym przepływem krwi w nerkach, u których w utrzymaniu perfuzji nerek główną rolę odgrywają prostaglandyny nerkowe, podanie NLPZ może przyspieszyć jawną dekompensację nerek. Największe ryzyko takiej reakcji dotyczy pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, cukrzycą, w podeszłym wieku, z ubytkiem objętości pozakomórkowej, zastoinową niewydolnością serca, posocznicą bądź stosujących jednocześnie produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym. U pacjentów z łagodnie lub umiarkowanie zmniejszoną rezerwą nerkową należy ostrożnie stosować NLPZ i monitorować czynność nerek. Po przerwaniu leczenia NLPZ zwykle następuje powrót do stanu sprzed leczenia. Diflunizal nie był badany u pacjentów z amyloidozą ATTR z ciężkim upośledzeniem czynności nerek lub schyłkową niewydolnością nerek i nie wolno go stosować u tych pacjentów (patrz punkt 4.3).

Ponieważ diflunizal i jego główne sprzężone metabolity są eliminowane przede wszystkim przez nerki, pacjentów ze znacznym upośledzeniem czynności nerek należy ściśle monitorować.

Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe

U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i (lub) zastoinową niewydolnością serca o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego w wywiadzie wymagane są odpowiednie monitorowanie i porada lekarza, ponieważ w związku z leczeniem NLPZ zgłaszano zatrzymanie płynów i obrzęk.

Dane z badań klinicznych i epidemiologicznych sugerują, że stosowanie niektórych NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i długotrwale) może wiązać się z niewielkim zwiększonym ryzykiem tętniczych incydentów zakrzepowych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru). Nie ma wystarczających danych, aby wykluczyć takie ryzyko w przypadku diflunizalu.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, rozpoznaną chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgowych powinni być leczeni diflunizalem tylko po starannym rozważeniu takiego podejścia. Podobne kwestie należy rozważyć przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, paleniem tytoniu, wydłużonym odstępem QTc).

Zakażenia

Diflunizal należy stosować ze szczególną ostrożnością w przypadku istniejącego zakażenia, ponieważ może on maskować typowe objawy przedmiotowe i podmiotowe zakażenia.

Czynność płytek krwi

Diflunizal jest inhibitorem czynności płytek krwi. Pacjenci przyjmujący diflunizal, u których mogą wystąpić niekorzystne zmiany w czynności płytek krwi, tacy jak pacjenci z zaburzeniami krzepnięcia lub przyjmujący leki przeciwzakrzepowe, powinni być dokładnie monitorowani.

Wpływ na oczy

Ze względu na doniesienia o niepożądanych działaniach ocznych NLPZ wymienionych w punkcie 4.8 zaleca się, aby u pacjentów, u których podczas leczenia diflunizalem wystąpią dolegliwości dotyczące oczu, przeprowadzono badanie okulistyczne.

Zaostrzenie choroby układu oddechowego przez NLPZ

Diflunizal należy stosować ostrożnie u pacjentów cierpiących na astmę oskrzelową lub z astmą oskrzelową w wywiadzie. U niektórych pacjentów zgłaszano, że NLPZ wywołują skurcz oskrzeli.

Wpływ na wątrobę

Pacjenci przyjmujący diflunizal, z objawami przedmiotowymi bądź podmiotowymi sugerującymi chorobę wątroby lub z nieprawidłowościami w badaniach czynnościowych wątroby powinni zostać przebadani pod kątem przesłanek wskazujących na poważniejszy wpływ na czynność wątroby. Jeśli nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby utrzymują się lub pogarszają, jeśli wystąpią objawy przedmiotowe bądź podmiotowe choroby wątroby lub jeśli wystąpią objawy ogólnoustrojowe, takie jak eozynofilia lub wysypka, należy przerwać leczenie diflunizalem.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Attrogy zawiera barwnik azowy — lak glinowy żółci pomarańczowej (E110) — który może wywołać reakcję alergiczną.

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej tabletkie, co oznacza, że zasadniczo nie zawiera sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać kojarzenia diflunizalu z następującymi lekami:

Acetazolamid

Opisy przypadków sugerują zwiększone ryzyko kwasicy metabolicznej podczas jednoczesnego stosowania acetazolamidu z pochodnymi kwasu salicylowego. Badania eksperymentalne pokazują, że pochodne kwasu salicylowego, takie jak diflunizal, zwiększają stężenie farmakologicznie wolnego, czynnego acetazolamidu.

Leki przeciwzakrzepowe

U niektórych pacjentów NLPZ hamują agregację płytek krwi i wydłużają czas krwawienia. Należy uważnie monitorować pacjentów leczonych diflunizalem, u których występowały wcześniej zaburzenia krzepnięcia lub którzy jednocześnie stosują terapię przeciwzakrzepową. Dotyczy to wszystkich terapii przeciwzakrzepowych, w tym antagonistów witaminy K (np. warfaryny), heparyny i bezpośrednich doustnych leków przeciwkrzepliwych (DOAC, np. rywaroksaban). Konieczne może być dostosowanie dawki doustnych leków przeciwkrzepliwych.

Indometacyna

Diflunizal zmniejsza klirens nerkowy i glukuronidację indometacyny, co powoduje znaczne zwiększenie jej stężenia w osoczu.

Metotreksat

Diflunizal może powodować zaburzenia czynności nerek, co skutkuje ograniczonym wydalaniem metotreksatu. Diflunizal może również konkurować o transportery leków odpowiedzialne za wydalanie metotreksatu (np. OAT1 i OAT3).

Inne NLPZ i kwas acetylosalicylowy

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania diflunizalu i innych NLPZ (w tym selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy 2) ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia działań toksycznych na przewód pokarmowy.

Kortykosteroidy

Podczas jednoczesnego stosowania z kortykosteroidami ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego i owrzodzenia związanych z przyjmowaniem NLPZ jest zwiększone.

Takrolimus

Istnieje możliwość zwiększonego ryzyka nefrotoksyczności w przypadku jednoczesnego stosowania NLPZ z takrolimusem.

Leki przeciwpłytkowe i selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI)

Podczas jednoczesnego stosowania z NLPZ istnieje zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

Skojarzenia wymagające szczególnych środków ostrożności lub dostosowania dawki:

Leki zobojętniające

Jednoczesne podawanie wodorotlenku glinu zmniejsza wchłanianie diflunizalu. Produkty lecznicze należy przyjmować w odstępie 2 godzin.

Cyklosporyna

Podawanie NLPZ jednocześnie z cyklosporyną wiązało się ze zwiększeniem toksyczności wywołanej przez cyklosporynę, prawdopodobnie z powodu zmniejszonej syntezy prostacykliny w nerkach. U pacjentów przyjmujących cyklosporynę należy zachować ostrożność podczas stosowania NLPZ, a czynność nerek należy dokładnie monitorować.

Leki przeciwnadciśnieniowe

Działanie przeciwnadciśnieniowe niektórych leków, w tym inhibitorów ACE, beta-adrenolityków i leków moczopędnych, może być zmniejszone podczas jednoczesnego stosowania z NLPZ. Dlatego należy zachować ostrożność, rozważając włączenie leczenia NLPZ u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe.

Glikozydy nasercowe

Podczas jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego, indometacyny i innych NLPZ zgłaszano zwiększenie stężenia digoksyny w surowicy. Dlatego w przypadku rozpoczęcia lub przerwania jednoczesnego leczenia digoksyną i NLPZ należy ściśle monitorować stężenie digoksyny w surowicy.

Leki moczopędne

NLPZ mogą zmniejszać działanie leków moczopędnych. Leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko działań nefrotoksycznych NLPZ.

Lit

Jednoczesne stosowanie indometacyny z litem powodowało klinicznie istotne zwiększenie stężenia litu w osoczu i zmniejszenie klirensu litu w nerkach u pacjentów psychiatrycznych i zdrowych osób ze stężeniem litu w osoczu osiągającym stan stacjonarny. Działanie to przypisywano hamowaniu syntezy prostaglandyn. W przypadku innych NLPZ istnieje możliwość wystąpienia podobnych działań. W związku z tym podczas jednoczesnego stosowania NLPZ i litu należy uważnie monitorować pacjenta pod kątem objawów toksyczności litu. Ponadto na początku takiej terapii skojarzonej należy zwiększyć częstotliwość monitorowania stężenia litu w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Począwszy od 20. tygodnia ciąży, stosowanie diflunizalu może powodować małowodzie wynikające z zaburzeń czynności nerek u płodu. Może ono wystąpić wkrótce po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po przerwaniu leczenia. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze ciąży, z których większość ustępowała po zaprzestaniu leczenia. Dlatego w pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy podawać diflunizalu, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli leczenie diflunizalem jest niezbędne, należy monitorować stan prenatalny w kierunku małowodzia i zwężenia przewodu tętniczego od 20. tygodnia do trzeciego trymestru ciąży (28. tygodnia), w którym stosowanie diflunizalu jest przeciwwskazane. W przypadku stwierdzenia małowodzia lub zwężenia przewodu tętniczego należy przerwać stosowanie diflunizalu.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wiązać się z narażeniem płodu na:

- działanie toksyczne na serce i płuca (przedwczesne zwężenie lub zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne);
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej);

oraz matki i noworodka po zakończeniu ciąży na:

- możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet przy bardzo niskich dawkach;
- zahamowanie skurczów macicy skutkujące opóźnionym lub przedłużającym się porodem.

W związku z tym diflunizal jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Diflunizal przenika do mleka ludzkiego w takiej ilości, że prawdopodobny jest jego wpływ na organizm noworodków lub dzieci karmionych piersią. Diflunizal jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Stosowanie diflunizalu może upośledzać płodność kobiet i nie jest zalecane u kobiet próbujących zajść w ciążę. U kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub są badane w kierunku niepłodności, należy rozważyć odstawienie diflunizalu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Oczekuje się, że diflunizal nie będzie miał wpływu lub będzie wywierał nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstsze i najważniejsze działania niepożądane zgłaszane w przypadku diflunizalu dotyczą przewodu pokarmowego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgodnie z klasyfikacją układów i narządów (SOC) MedDRA oraz według częstości, stosując standardową konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często

($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		Wirusowe zapalenie żołądka i jelit		
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość, neutropenia, agranulocytoza, niedokrwistość aplastyczna, niedokrwistość hemolityczna	
Zaburzenia układu immunologicznego			Ostra reakcja anafilaktyczna ze skurczem oskrzeli, obrzęk naczynioruchowy, zapalenie naczyń z nadwrażliwości, zespół nadwrażliwości	
Zaburzenia psychiczne			Depresja, omamy, nerwowość, splątanie	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy, senność, bezsenność	Zawroty głowy układowe, pochodzenia przedsionkowego, wrażenie bliskiego omdlenia, parestezja	
Zaburzenia oka		Nadciśnienie oczne	Przejściowe zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie	
Zaburzenia ucha i błędnika		Szum w uszach		
Zaburzenia serca		Niewydolność serca	Palpitacje, omdlenie	
Zaburzenia naczyniowe		Nadciśnienie		Alergiczne zapalenie naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Duszności	Nieżyt nosa, astma
Zaburzenia żołądka i jelit	Dyspepsja	Ból przewodu pokarmowego, biegunka, nudności, wymiotowanie, zaparcia, wzdęcia, perforacja przewodu pokarmowego i krwawienie, choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa	Wrzód trawienny, anoreksja, zapalenie żołądka, krwiste wymioty, stolce smoliste, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej, zaostrenie zapalenia jelita grubego i choroby Leśniowskiego-Crohna	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			Żółtaczką, okresowo przebiegająca z gorączką, cholestazą, zaburzenie czynności wątroby, zapalenie wątroby	Podwyższone stężenie transaminaz
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka, pocenie się, zapalenie skóry, rumień	Świąd, suchość błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, wrażliwość na światło, pokrzywka, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka, złuszczone zapalenie skóry	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Skurcze mięśni	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Niewydolność nerek, białkomocz	Dysuria, upośledzenie czynności nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, krwiomocz, zespół nerczycowy	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie, obrzęk, obrzęk obwodowy, ból w klatce piersiowej, wczesne uczucie sytości	Astenia, utrata apetytu	
Badania diagnostyczne		Dodatni wynik badania na krew utajoną, obniżony hematokryt		

U kilku pacjentów leczonych diflunizalem zgłaszano pozorny zespół nadwrażliwości. Jego objawy są następujące: gorączka, dreszcze, reakcje skórne o różnym nasileniu, zmiany czynności wątroby, żółtaczką, leukopenia, małopłytkowość, eozynofilia, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, upośledzenie czynności nerek, zapalenie węzłów chłonnych, ból stawów, mialgia, zapalenie stawów, anoreksja, dezorientacja.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Najczęstsze objawy przedmiotowe i podmiotowe obserwowane po przedawkowaniu to: senność, zawroty głowy, wymiotowanie, nudności, ból nadbrzusza, krwawienie z przewodu pokarmowego, biegunka, hiperwentylacja, tachykardia, pocenie się, szum w uszach, dezorientacja, osłupienie, ekscytacja i śpiączka. Zgłaszano również zmniejszone wydzielanie moczu i zatrzymanie krążeniowo-oddechowe. Najniższa dawka samego diflunizalu, po której przyjęciu zgłoszono zgon, wynosiła 15 g. Zgłaszano także zgon z powodu przedawkowania różnych leków, w tym 7,5 g diflunizalu.

W przypadku niedawnego przedawkowania żołądek należy opróżnić przez wywołanie wymiotów lub wykonanie płukania żołądka. Należy uważnie obserwować pacjenta i zastosować u niego leczenie objawowe i wspomagające.

Aby ułatwić eliminację leku z moczem, należy podjąć próbę utrzymania czynności nerek. Ze względu na wysoki stopień wiązania z białkami nie zaleca się hemodializy. Należy monitorować czynność nerek i wątroby, a także stan kliniczny pacjenta. Drgawki należy leczyć lekami przeciwdrgawkowymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: kwas salicylowy i jego pochodne,
kod ATC: NO2BA11

Mechanizm działania

Diflunizal jest silnym stabilizatorem transtyretyny (TTR) tetramerycznej, który skutecznie zabezpiecza tetramer przed dysocjacją do monomerów TTR, które są odpowiedzialne za powstawanie amyloidozy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Metodologia

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania diflunizalu badano w międzynarodowym, randomizowanym badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Pacjentów (N = 130) zrandomizowano w stosunku 1:1 do otrzymywania 250 mg diflunizalu dwa razy na dobę (N = 64) lub odpowiadającego mu placebo (N = 66) przez 2 lata. Pacjenci byli w wieku 18–75 lat, mieli potwierdzone w biopsji złożony amyloid, potwierdzone w badaniu genetycznym mutacje genu TTR, kliniczne objawy neuropatii obwodowej lub autonomicznej i rutynowo spędzali ponad 50% czasu po przebudzeniu się poza łóżkiem lub bez konieczności siedzenia (stan sprawności w skali ECOG < 3). Kryteria wykluczenia obejmowały: alternatywne przyczyny polineuropatii czuciowo-ruchowej, ograniczony oczekiwany czas przeżycia (<2 lata), wcześniejszy przeszczep wątroby, ciężką zastoinową niewydolność serca (klasy IV wg NYHA), niewydolność nerek (szacowany klirens kreatyniny < 30 ml/min) i trwające leczenie przeciwzakrzepowe. Rozkład występowania mutacji u badanych pacjentów: V30M (n = 71), L58H (n = 15), T60A (n = 15), S50R (n = 4), F64L (n = 4), D38A, S77Y, E89Q i V122I (n = 2 każda), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S i I107F (n = 1 każda).

Pierwszorzędowy punkt końcowy (różnica w progresji polineuropatii między terapiami) oceniano z użyciem skali oceny neuropatii (ang. *Neuropathy Impairment Score*) i uszkodzenia 7 nerwów (NIS+7). Wynik w skali NIS+7 zawiera się w zakresie od 0 (brak deficytów neurologicznych) do 270 punktów (brak wykrywalnej czynności nerwów obwodowych).

Wyniki

Średni wiek pacjentów wynosił 60,2 roku, a średni wynik w skali NIS+7 wynosił 55,3 pkt w punkcie wyjściowym. 66,9% pacjentów stanowili mężczyźni, 78,5% było rasy białej. U 122/130 pacjentów (93,8%) występowała FAP w stadium 1 lub 2.

Charakterystyka wyjściowa, genotypowanie TTR i stan zaawansowania polineuropatii były podobne w obu grupach leczenia. Prawie jedna trzecia (30,8%) pacjentów potrzebowała pomocy do chodzenia, a 4 pacjentów w każdej grupie leczenia korzystało z wózków inwalidzkich (FAP w stadium 3). W momencie włączania do badania wskaźniki dotyczące punktów końcowych nie były statystycznie różne między grupami.

51,5% pacjentów przerwało przyjmowanie badanego leku przed zakończeniem 2-letniego okresu terapii (42,2% pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej diflunizal i 60,6% pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej placebo). Głównymi przyczynami wycofania się z udziału były progresja choroby i ortotopowy przeszczep wątroby. Analiza wykazała, że rezygnacja z udziału była poprzedzona znacznym pogorszeniem się stanu. Pacjenci, którzy zrezygnowali z udziału po 12 miesiącach, mieli znacznie wyższy wynik w skali NIS+7 w miesiącu 12. Poniżej przedstawiono analizę dla populacji ITT.

Tabela 2. Wyniki analizy wzdłużnej w populacji ITT

Zmienna	Wynik wyjściowy		Średnia różnica z odjęciem wyniku dla placebo w miesiącu 12 (95% CI) p = 0,017	Średnia różnica z odjęciem wyniku dla placebo w miesiącu 24 (95% CI) p < 0,001
	Diflunizal	Placebo		
NIS+7 (pierwszorzędowy punkt końcowy)	51,57	59,00	6,4 (1,2, 11,6) p = 0,017	18,0 (9,9, 26,2) p < 0,001

Wyniki nie zależały od płci, regionu geograficznego ani nasilenia choroby w momencie przystąpienia do badania.

Większość badanych pacjentów (77,7%) miała jeden z trzech najczęstszych jednomiejscowych wariantów mutacji genu TTR. Istnieje co najmniej 100 innych możliwych jednomiejscowych mutacji potencjalnie wywołujących amyloidozę TTR, z których 19 było obecnych u badanych pacjentów. Oczekuje się, że mechanizm działania diflunizalu będzie przekładał się na wszystkie przypadki wariantów mutacji TTR, a wyniki badania będą ważne niezależnie od mutacji będącej przyczyną choroby.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Stosowany w dawkach terapeutycznych diflunizal ulega niemal całkowitemu wchłonięciu. Szczytowe stężenie w osoczu występuje w ciągu 2–3 godzin. Pokarm ma wpływ na szybkość, ale nie na stopień wchłaniania diflunizalu.

Dystrybucja

Stopień wiązania z białkami w osoczu jest wysoki; około 98–99% diflunizalu w osoczu wiąże się z białkami.

W dawce klinicznej 250 mg dwa razy na dobę stężenie diflunizalu w osoczu w stanie stacjonarnym jest osiągane po 4–5 dniach, a okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi 8–10 godzin. W przypadku wyższych, wielokrotnych dawek diflunizalu podawanych dwa razy na dobę czas do osiągnięcia stężenia w stanie stacjonarnym i okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji ulegają wydłużeniu proporcjonalnie do dawki.

Metabolizm

W ludzkim osoczu nie zidentyfikowano metabolitów diflunizalu. Diflunizal jest w znacznym stopniu metabolizowany przede wszystkim w wątrobie przez enzymy sprzęgające fazy 2, a jego koniugaty zidentyfikowano w moczu.

Eliminacja

U ludzi diflunizal jest metabolizowany głównie w celu utworzenia dwóch koniugatów glukuronidowych i jednego koniugatu siarczanowego, które są rozpuszczalne w wodzie i wydalone z moczem. Diflunizal jest również wydalany w mniejszych ilościach z moczem, stanowiących około 5% podanej dawki. Wiek, masa ciała, płeć i pochodzenie etniczne nie powinny mieć znaczącego wpływu na eliminację diflunizalu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i rakotwórczości, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka, poza zagrożeniami omówionymi w pozostałych punktach niniejszej charakterystyki produktu leczniczego. Zgodnie jednak z dawkami lub odpowiednikami dawek u ludzi, ekspozycja przy poziomie dawkowania, przy którym nie obserwuje się szkodliwych zmian (ang. *No Observed Adverse Effect Levels*, NOAEL), w różnych badaniach była tylko nieznacznie wyższa lub nawet niższa od tej obserwowanej u pacjentów otrzymujących maksymalną zalecaną dawkę dla człowieka.

Toksyczność reprodukcyjna i rozwojowa

Nie wykazano, aby diflunizal wpływał na płodność u szczurów, ale wydłużał u nich okres ciąży. Nie wykazano toksyczności rozwojowej diflunizalu u myszy, szczurów ani makaków. Ciężka niedokrwistość hemolityczna u matki była indukowana wyłącznie u królików i powodowała działanie toksyczne na rozwój płodu.

Toksyczność u osobników młodych

Dane sugerują, że diflunizal jest bardziej toksyczny dla nowo narodzonych szczurów i psów niż dla dorosłych zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna (E460) (PH 101)
Skrobia preżelowana (E1422)
Kroskarmeloza sodowa (E468)
Krzemionka, hydrofobowa, koloidalna (E551)
Magnezu stearynian
Hydroksypropylometyloceluloza (E464) 2910 E5/hypromeloza
Makrogol 3350 (E1521)
Tytanu dwutlenek (E171)
Lak glinowy żółcieni pomarańczowej (E110)
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z polipropylenową zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci i przed manipulacją, z wkładką. Wielkość opakowania: 100 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Purpose Pharma International AB
Grev Turegatan 13b
114 46 Sztokholm
Szwecja

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1929/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY (WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego (wytwórców odpowiedzialnych) za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA PUDEŁKA TEKSTUROWEGO I BUTELKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Attrogy 250 mg tabletki powlekane
diflunizal

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletkę zawiera 250 mg diflunizalu

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana

100 tabletek

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Więcej informacji podano w ulotce.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Purpose Pharma International AB
114 46 Sztokholm
Szwecja

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1929/0001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Attrogy [tylko na opakowaniu zewnętrznym]

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR — DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Attrogy 250 mg tabletki powlekane diflunizal

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Attrogy i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Attrogy
3. Jak stosować lek Attrogy
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Attrogy
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Attrogy i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną zawartą w leku Attrogy jest diflunizal.

Lek Attrogy stosuje się u:

- osób dorosłych w leczeniu rodzinnej amyloidozy transtyretynowej w stadium 1 z polineuropatią — dziedzicznej choroby, w przebiegu której w tkankach wokół ciała, w tym wokół nerwów, gromadzą się włókna zwane włóknami amyloidowymi. W stadium 1 choroby występują takie objawy, jak mrowienie, zdętnienie lub osłabienie, zwłaszcza nóg lub stóp;
- osób dorosłych w leczeniu rodzinnej amyloidozy transtyretynowej w stadium 2 z polineuropatią — dziedzicznej choroby, w przebiegu której w tkankach wokół ciała, w tym wokół nerwów, gromadzą się włókna zwane włóknami amyloidowymi. W stadium 2 może wystąpić silniejsze mrowienie, zdętnienie lub osłabienie rąk i stóp, co utrudnia chodzenie lub wykonywanie codziennych czynności.

U pacjentów z rodzinną amyloidozą transtyretynową białko zwane transtyretyną jest nieprawidłowe i łatwo ulega rozpadowi. Rozłożone białko tworzy włóknistą substancję zwaną włóknami amyloidowymi, która gromadzi się w tkankach i narządach w całym ciele, uniemożliwiając ich prawidłową pracę.

Lek Attrogy stabilizuje transtyretynę, łącząc się z nią, dzięki czemu staje się stabilna i nie ulega rozpadowi. Zapobiega to powstawaniu szkodliwych włókien amyloidowych z fragmentów nieprawidłowego białka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Attrogy

Kiedy nie stosować leku Attrogy

- jeśli pacjent ma uczulenie na diflunizal lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);

- jeśli u pacjenta po przyjęciu leków zawierających kwas acetylosalicylowy (substancja występująca w wielu lekach przeciwbólowych i przeciwgorączkowych) lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ, np. ibuprofen, naproksen, diklofenak, celekoksyb) wystąpiły wcześniej takie objawy, jak ostra astma, wysypka, ciekący nos lub obrzęk skóry;
- jeśli u pacjenta występuje krwawienie z żołądka lub jelit;
- jeśli u pacjenta występuje niewydolność serca;
- jeśli u pacjenta występują ciężkie problemy z nerkami;
- jeśli u pacjenta występują ciężkie problemy z wątrobą;
- jeśli pacjentka jest w trzecim trymestrze ciąży;
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Attrogy należy omówić z lekarzem:

- jeśli pacjent przyjmuje leki z grupy NLPZ (np. ibuprofen, naproksen, diklofenak lub celekoksyb), zwłaszcza jeżeli jest w wieku powyżej 65 lat, przed rozpoczęciem stosowania tego leku powinien omówić to z lekarzem;
- jeśli u pacjenta występuje lub występowała choroba wrzodowa żołądka lub jelit;
- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości problemy z sercem lub krążeniem, takie jak wysokie ciśnienie krwi, jeśli serce nie pompuje prawidłowo krwi, co powoduje duszność, zmęczenie i obrzęk kostek, jeśli u pacjenta występują choroba serca spowodowana zwężeniem lub zablokowaniem naczyń krwionośnych zaopatrujących mięsień sercowy, zmniejszony przepływ krwi w tętnicach nóg i rąk, choroba naczyń krwionośnych zaopatrujących mózg;
- jeśli u pacjenta występuje podwyższone stężenie lipidów (np. cholesterolu) we krwi, jeśli pacjent pali tytoń i (lub) jeśli u pacjenta występują pewne zaburzenia czynności elektrycznej serca zwane zespołem długiego QT;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności nerek lub cukrzyca, ponieważ istnieje ryzyko problemów z nerkami w przypadku odwodnienia. Z tego samego powodu przed zastosowaniem leku należy skonsultować się z lekarzem, jeśli pacjent nie przyjmował płynów lub doszło do odwodnienia z powodu ciągłych wymiotów lub biegunki;
- jeśli u pacjenta występują zaburzenia czynności serca lub wątroby, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby, problemy z krzepnięciem krwi lub jeśli pacjent przyjmuje leki rozrzedzające krew;
- jeśli u pacjenta występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe zakażenia;
- jeśli u pacjenta występują problemy z oczami lub pojawiają się nowe problemy z oczami — w takich sytuacjach zaleca się przeprowadzenie badania okulistycznego;
- jeśli u pacjenta występują lub występowały w przeszłości astma lub problemy z oddychaniem.

Dzieci i młodzież

Lek Attrogy nie jest przeznaczony do stosowania u dzieci lub młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie występują u nich objawy rodzinnej amyloidozy transtyretynowej.

Lek Attrogy a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Jest to szczególnie istotne w przypadku stosowania dowolnego z następujących leków:

- leki zobojętniające kwas żołądkowy zawierające wodorotlenek glinu (stosowane w leczeniu zgagi). Pacjenci przyjmujący leki zobojętniające kwas żołądkowy powinni zachować 2-godzinny odstęp między przyjęciem leku Attrogy i przyjęciem leków zobojętniających kwas żołądkowy;
- acetazolamid (stosowany w leczeniu jaskry);
- metotreksat (stosowany w leczeniu nowotworu i reumatyzmu);
- warfaryna i inne doustne leki przeciwkrzepliwe i przeciwpłytkowe (stosowane w zapobieganiu tworzeniu się zakrzepów krwi);
- kwas acetylosalicylowy (substancja występująca w wielu lekach przeciwbólowych i przeciwgorączkowych);
- indometacyna i inne NLPZ (stosowane w celu złagodzenia gorączki, bólu i stanu zapalnego);

- cyklosporyna i takrolimus (stosowane w zapobieganiu odrzuceniu przeszczepionych narządów);
- leki stosowane w przypadku wysokiego ciśnienia krwi lub zaburzeń rytmu serca;
- leki moczopędne, np. hydrochlorotiazyd, furosemid, amilorid (stosowane w przypadku zatrzymania płynów);
- lit (stosowany w zaburzeniach dwubiegunowych);
- kortykosteroidy (stosowane w leczeniu stanów zapalnych);
- selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, powszechnie znane jako SSRI (stosowane w leczeniu depresji).

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie należy przyjmować leku Attrogy w ciągu pierwszych 6 miesięcy ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i zalecane przez lekarza. Nie należy przyjmować leku Attrogy w ciągu ostatnich 3 miesięcy ciąży.

Lek może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku lub spowodować problemy przy porodzie. Może wywołać problemy z nerkami i sercem u nienarodzonego dziecka. Może mieć wpływ na skłonność do krwawienia u pacjentki i jej dziecka oraz może opóźniać lub przedłużać poród.

Jeśli od 20. tygodnia ciąży pacjentka przyjmuje ten lek dłużej niż przez kilka dni, lekarz zaleci dodatkową obserwację. Wynika to z tego, że lek Attrogy może powodować problemy z nerkami u nienarodzonego dziecka, które mogą prowadzić do zmniejszenia ilości płynu otaczającego dziecko w macicy (małowodzie), bądź może powodować zwężenie naczynia krwionośnego (przewodu tętniczego) w sercu dziecka. Należy przerwać stosowanie tego leku przed 28. tygodniem ciąży.

Karmienie piersią

Nie należy stosować leku Attrogy w okresie karmienia piersią. Substancja czynna leku Attrogy, diflunizal, przenika do mleka ludzkiego.

Płodność

Stosowanie leku Attrogy może zmniejszać płodność u kobiet i nie jest zalecane u kobiet próbujących zajść w ciążę.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nie oczekuje się, że lek ten będzie wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Attrogy zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110)

Może powodować reakcje alergiczne.

Lek Attrogy zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej tabletkie, co oznacza, że zasadniczo nie zawiera sodu.

3. Jak stosować lek Attrogy

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Zalecana dawka to jedna tabletką 250 mg przyjmowana dwa razy na dobę.

Zaleca się połykanie tabletek w całości. Nie zaleca się rozkruszania ani żucia tabletek ze względu na ich potencjalnie gorzki smak. Najlepiej przyjmować tabletki razem z jedzeniem, aby zmniejszyć ryzyko niepożądanego wpływu na żołądek i jelita. Jeśli pacjent przyjmuje leki zobojętniające kwas żołądkowy, przed przyjęciem tabletek leku Attrogy należy odczekać 2 godziny.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Attrogy

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania porady.

Pominięcie przyjęcia leku Attrogy

W przypadku pominięcia dawki leku należy odczekać do czasu przyjęcia kolejnej dawki. Następnie należy przyjąć tabletkę o zwykłej porze.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej tabletki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z poniższych działań niepożądanych należy przerwać przyjmowanie leku Attrogy i natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów):

- obrzęk twarzy, warg, języka, gardła, rąk lub nóg. Mogą to być objawy obrzęku naczynioruchowego (nagłego obrzęku, który często jest spowodowany przez reakcję alergiczną);
- rozległa ciężka wysypka ze złuszczacą się skórą, której mogą towarzyszyć gorączka, objawy grypopodobne, pęcherze w ustach, oczach i (lub) na narządach płciowych. Mogą to być objawy zagrażającej życiu reakcji nazywanej zespołem Stevensa-Johnsona.

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- objawy krwawienia jelitowego, takie jak wydalanie krwi z kałem, ciemne, smoliste stolce, wymiotowanie krwią lub obecność w wymiotach ciemnych cząstek, przypominających fusy kawy.

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

- niestrawność lub zgaga (dyspepsja).

Często (mogą dotyczyć do 1 na 10 pacjentów):

- zakażenie wirusowe żołądka;
- ból żołądka i jelit (ból przewodu pokarmowego);
- biegunka;
- mdłości (nudności);
- wymiotowanie;
- zaparcia;
- gazy (wzdęcia);
- rozdarcie (perforacja) żołądka lub jelita;
- krwawienie z żołądka lub jelita;
- cofanie się kwaśnej treści żołądkowej do przewodu łączącego jamę ustną z żołądkiem (choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa);
- uczucie pełności po zjedzeniu niewielkiej ilości jedzenia (wczesne uczucie sytości);

- ból głowy;
- zawroty głowy;
- wysokie ciśnienie w oku (nadciśnienie oczne);
- problemy ze snem (bezsenność);
- zmęczenie;
- uczucie senności;
- wysypka;
- pocenie się;
- dzwonienie w uszach (szum w uszach);
- niewydolność nerek;
- niewydolność serca;
- ból w klatce piersiowej;
- stan zapalny skóry (zapalenie skóry);
- zaczerwienienie skóry (rumień);
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie);
- zatrzymanie płynów (obrzęk);
- zmniejszenie odsetka krwinek czerwonych (obniżony hematokryt);
- krew utajona w stolcu (dodatni wynik badania w kierunku krwi utajonej);
- nieprawidłowo wysokie stężenie białka w moczu (białkomocz).

Niezbyt często (mogą dotyczyć do 1 na 100 pacjentów):

- nagła ciężka reakcja alergiczna z nadmiernym skurczem mięśni dróg oddechowych powodującym trudności w oddychaniu (ostra reakcja anafilaktyczna ze skurczem oskrzeli);
- zatrzymanie płynów w okolicy serca (obrzęk naczynioruchowy);
- gorączka, dreszcze, ból mięśni lub stawów, nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby lub nerek, nieprawidłowe wyniki badań krwi, wysypki skórne lub zażółcenie skóry (zespół nadwrażliwości);
- owrzodzenie żołądka lub jelita cienkiego (wrzód trawienny);
- brak apetytu;
- zapalenie błony wyściełającej żołądek (zapalenie żołądka);
- wymioty krwią (krwiste wymioty);
- zapalenie małych naczyń krwionośnych z powodu reakcji alergicznych (zapalenie naczyń z nadwrażliwości);
- zagrażająca życiu reakcja przebiegająca z objawami grypopodobnymi i powstawaniem pęcherzy na skórze, w jamie ustnej, oczach i na narządach płciowych (toksyczna nekroliza naskórka);
- reakcja skórna powodująca powstawanie czerwonych punktów lub plam na skórze, które mogą wyglądać jak tarcza strzelnicza, z ciemnoczerwonym środkiem otoczonym jaśniejszymi czerwonymi pierścieniami (rumień wielopostaciowy);
- ciężka choroba skóry powodująca rozległe złuszczenie i oddzielanie się górnych warstw skóry, przebiegająca z gorączką (złuszczone zapalenie skóry); zapalenie jamy ustnej i warg (wrzodziejące zapalenie jamy ustnej);
- zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej);
- wrażliwość na światło;
- swędzenie (świąd);
- suchość wilgotnych powierzchni ciała, takich jak błona wyściełająca jamę ustną (błony śluzowe);
- zapalenie wokół kanalików nerkowych (śródmiażdżowe zapalenie nerek);
- zażółcenie skóry i oczu (żółtaczką), czasami przebiegające z gorączką;
- zmniejszony odpływ żółci z wątroby z powodu zatoru (cholestaza);
- nieprawidłowa czynność wątroby;
- zapalenie wątroby;
- zaostrzenie zapalenia jelita grubego;
- zaostrzenie choroby Leśniowskiego-Crohna;

- uczucie mrowienia lub kłucia skóry, wysypka pokrzywkowa (pokrzywka);
- bolesne oddawanie moczu (dysuria);
- problemy z nerkami (upośledzenie czynności nerek);
- współwystępowanie objawów, w tym opuchlizny, wysokiego ciśnienia krwi i zmniejszonego wydzielania moczu, z powodu zapalenia struktur filtrujących w nerkach (zespół nerczycowy);
- krew w moczu (krwiomocz);
- smolisty, czarny stolec;
- uczucie osłabienia (astenia);
- palpitacje;
- omdlenie;
- uczucie wirowania (zawroty głowy układowe, pochodzenia przedsionkowego);
- wrażenie bliskiego omdlenia;
- zadyszka (duszności);
- uczucie nerwowości;
- depresja;
- omamy;
- splątanie;
- przejściowe zaburzenia widzenia, w tym niewyraźne widzenie;
- skurcze mięśni;
- uczucie cierpienia (parestezja);
- niskie miano płytek krwi, które ułatwiają krzepnięcie krwi (małopłytkowość);
- niskie miano neutrofilów, rodzaju krwinek białych (neutropenia);
- bardzo niskie miano pewnego rodzaju krwinek białych zwanych granulocytami, które są ważne w zwalczaniu zakażenia (agranulocytoza);
- zaprzestanie wytwarzania nowych komórek krwi przez szpik kostny (niedokrwistość aplastyczna);
- nadmierny rozpad krwinek czerwonych (niedokrwistość hemolityczna).

Bardzo rzadko (mogą dotyczyć do 1 na 10 000 pacjentów):

- ciekący nos (nieżyt nosa);
- astma;
- wzrost stężenia enzymów wątrobowych (transaminaz) w badaniach krwi;
- zapalenie małych naczyń krwionośnych z powodu alergii (alergiczne zapalenie naczyń).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Attrogy

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania leku. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Attrogy

- Substancją czynną leku jest diflunizal. 1 tabletka zawiera 250 mg diflunizalu.
- Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna (E460), skrobia preżelowana (E1422), kroscarmeloza sodowa (E468), krzemionka, hydrofobowa, koloidalna (E551), magnezu stearynian, hydroksypropylometyloceluloza (E464), makrogol 3350 (E1521), tytanu dwutlenek (E171), żółcień pomarańczowa FCF (E 110), woda oczyszczona.
Lek zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110), patrz punkt 2.

Jak wygląda lek Attrogy i co zawiera opakowanie

Lek ma postać jasnopomarańczowej, obustronnie wypukłej tabletki powlekanej, pakowanej w plastikową butelkę z plastikową zakrętką. Lek jest dostępny w opakowaniach zawierających 100 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

Purpose Pharma International AB
Grev Turegatan 13b
114 46 Sztokholm
Szwecja
e-mail: regulatory@purposepharma.com

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.