

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Attrogy 250 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 250 mg дифлунизал (diflunisal).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 60 микрограма сънсет жълто (E110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Светлооранжева, с форма на капсула, двойноизпъкнала обвита таблетка, гравирана с „D250“ от едната страна и гладка от другата. Таблетката е с ширина 6,35 mm и дължина 14,29 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Attrogy е показан за лечение на наследствена транстиретин-медирана амилоидоза (hATTR амилоидоза) при възрастни пациенти със стадий 1 или стадий 2 полиневропатия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза дифлунизал е една таблетка 250 mg, приемана два пъти дневно. За предпочитане е таблетките да се приемат по време на хранене, за да се намали рискът от стомашно-чревни нежелани реакции (вж. точка 4.4).

Специални популации

Старческа възраст

Дифлунизал трябва да се използва с повишено внимание при пациенти в старческа възраст, тъй като те са по-предразположени към нежелани реакции. Ако няма тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност, не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) (вж. по-долу и точки 4.3 и 4.4). Лечението трябва да се преразглежда на редовни интервали и да се прекрати, ако не се наблюдава полза или възникне непоносимост.

Бъбречно увреждане

Тъй като дифлунизал и основните му метаболити се елиминират предимно чрез бъбреците, времето му на полуживот се удължава при пациенти с намалена бъбречна функция.

Дифлунизал е противопоказан при пациенти с бъбречно увреждане ($GFR \leq 30$ ml/min) (вж. точки 4.3 и 4.4). Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане.

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко или умерено чернодробно увреждане (клас А или В по Child-Pugh). Дифлунизал е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh; вж. точка 4.3).

Педиатрична популация

Няма съответна употреба на дифлунизал при педиатричната популация при показанието hATTR амилоидоза.

Начин на приложение

Поради горчивия вкус се препоръчва таблетките да се поглъщат цели, без да се разтрошават или дъвчат. Пациентите, приемащи антиацитиди, трябва да оставят 2-часов интервал между приема на дифлунизал и приема на антиацидните лекарства.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Получени в миналото остри астматични пристъпи, уртикария, ринит или ангиоедем, предизвикани от ацетилсалицилова киселина или други НСПВС, поради риск от кръстосана реакция.

Активно стомашно-чревно кървене.

Тежка сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.4).

Тежко бъбречно увреждане ($GFR \leq 30$ ml/min) (вж. точка 4.4).

Тежко чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh; вж. точка 4.4).

Употреба по време на третия триместър на бременността и при кърмещи майки (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Пациентите, лекувани дългосрочно с НСПВС, например дифлунизал, трябва да бъдат под редовно медицинско наблюдение, за да се наблюдават за нежелани реакции. По-възрастните пациенти са особено склонни да проявяват нежелани реакции при употребата на НСПВС, особено стомашно-чревно кървене и перфорация, която може да доведе до летален изход. При тези пациенти не се препоръчва продължителна употреба на НСПВС. Когато е необходима продължителна терапия, пациентите трябва да бъдат редовно наблюдавани.

Трябва да се избягва съпътстващата употреба с НСПВС, включително на специфични инхибитори на циклооксигеназа-2 (вж. точка 4.5).

Стомашно-чревни ефекти

Дифлунизал трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с анамнеза за стомашно-чревен кръвоизлив или язви. При пациенти с активна пептична язва лечението трябва да се започне само ако потенциалната полза от лечението превишава потенциалния риск от нежелани реакции.

Стомашно-чревно кървене, стомашни язви или перфорация, която може да доведе до летален изход, са съобщени при употребата на всички НСПВС по всяко време по време на лечението, със или без предупредителни симптоми или предишна анамнеза за сериозни стомашно-чревни събития. При пациенти с риск от стомашно-чревни нежелани ефекти,

причинени от НСПВС, трябва да се обмисли внимателно наблюдение и стандартна профилактична грижа, например употребата на инхибитори на протонната помпа, за намаляване на риска от стомашно-чревни ефекти.

Ако се появи стомашно-чревно кървене или язва, лечението трябва да се прекрати.

Ефекти върху бъбреците

При пациенти, приемащи дифлунизал, има съобщения за остър интерстициален нефрит с хематурия, протеинурия и понякога нефротичен синдром.

При пациенти с намален бъбречен поток на кръвта, при който бъбречните простагландини играят основна роля за поддържане на бъбречната перфузия, прилагането на НСПВС може да доведе до значителна бъбречна декомпенсация. Най-рискови за поява на тази реакция са пациентите с бъбречна или чернодробна дисфункция, захарен диабет, напреднала възраст, екстрацелуларно обемно изчерпване, конгестивна сърдечна недостатъчност, сепсис или съпътстваща употреба на нефротоксичен лекарствен продукт. НСПВС трябва да се прилагат с повишено внимание, а бъбречната функция трябва да се наблюдава при всеки пациент, който може да има леко или умерено намален бъбречен резерв. Прекратяването на терапията с НСПВС обикновено е последвано от възстановяване до състоянието преди лечението. Дифлунизал не е проучван при пациенти с АТТР амилоидоза с тежка степен на бъбречно увреждане или терминален стадий на бъбречна болест и не трябва да се прилага при тези пациенти (вж. точка 4.3).

Тъй като дифлунизал и основните му конюгирани метаболити се елиминират предимно чрез бъбреците, пациентите със значително нарушена бъбречна функция трябва внимателно да се наблюдават.

Сърдечносъдови и мозъчносъдови ефекти

При пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека, до умерена застойна сърдечна недостатъчност, е необходимо проследяване и консултиране, тъй като има съобщения за задържане на течности и оток във връзка с терапията с НСПВС.

Клиничните изпитвания и епидемиологичните данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено при високи дози и при дългосрочно лечение) може да е свързана с малък, но повишен риск от артериални тромботични събития (например инфаркт на миокарда или инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи такъв риск за дифлунизал.

Пациенти с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, установена исхемична болест на сърцето, периферна артериална болест и/или мозъчносъдова болест трябва да бъдат лекувани с дифлунизал само след внимателна преценка. Подобно внимание трябва да се обърне, преди да се започне по-дългосрочно лечение на пациенти с рискови фактори за сърдечносъдови заболявания (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене, удължен QTc интервал).

Инфекции

Дифлунизал трябва да се използва с повишено внимание при наличие на съществуваща инфекция, тъй като може да маскира обичайните признаци и симптоми на инфекцията.

Тромбоцитна функция

Дифлунизал е инхибитор на тромбоцитната функция. Трябва внимателно да се наблюдават пациентите, приемащи дифлунизал, при които е възможно неблагоприятно повлияване на тромбоцитната функция, например пациенти с нарушения на кръвосъсирването или пациенти, приемащи антикоагулантни лекарства.

Ефекти върху очите

Поради съобщения за нежелани находки в очите при употреба на НСПВС, изброени в точка 4.8, се препоръчва пациентите, които получат оплаквания в очите по време на лечението с дифлунизал, да преминат офталмологичен преглед.

НСПВС обострят респираторните заболявания

Дифлунизал трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, страдащи от бронхиална астма или с анамнеза за такава. Има съобщения, че НСПВС предизвикват бронхоспазм при някои пациенти.

Ефекти върху черния дроб

Пациент, на който се прилага дифлунизал, и който има признаци или симптоми, предполагащи чернодробно заболяване, или при който са настъпили отклонения в изследванията на чернодробните функционални показатели, трябва да бъде прегледан за данни за по-тежки ефекти върху чернодробната функция. Ако отклоненията в изследванията на чернодробните функционални показатели продължават или се влошат, ако се развият признаци или симптоми на чернодробно заболяване или ако се появят системни прояви, например еозинофилия или обрив, приемът на дифлунизал трябва да се преустанови.

Помощни вещества

Attrogy съдържа азооцветителя сънсет жълто алуминиев лак (E110), който може да причини алергични реакции.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трябва да се избягват следните комбинации с дифлунизал

Ацетазоламид

Съобщенията за случаи предполагат повишен риск от метаболитна ацидоза, когато ацетазоламид се използва съпътстващо с производни на салицилова киселина. В експерименталните проучвания е установено, че производните на салицилова киселина, например дифлунизал, увеличават свободната фармакологично активна концентрация на ацетазоламид.

Антикоагуланти

НСПВС инхибират тромбоцитната агрегация и е доказано, че удължават времето на кръвене при някои пациенти. Пациентите, приемащи дифлунизал, които имат предшестващи нарушения на кръвосъсирването или които са подложени на съпътстваща антикоагулантна терапия, трябва внимателно да се наблюдават. Това се отнася за всички антикоагулантни терапии, включително антагонисти на витамин К (напр. варфарин), хепарини и директно действащи перорални антикоагуланти (DOACs, напр. ривароксабан). Може да се наложи коригиране на дозировката на пероралните антикоагуланти.

Индометацин

Дифлунизал намалява бъбречния клирънс и глюкуронирането на индометацин, което води до значително повишаване на плазмените нива на индометацин.

Метотрексат

Дифлунизал може да предизвика бъбречна дисфункция, което води до намалена екскреция на метотрексат. Дифлунизал може също така да се конкурира за транспортери на лекарства, отговорни за екскрецията на метотрексат (напр. OAT1 и OAT3).

Други НСПВС и ацетилсалицилова киселина

Поради повишената възможност за стомашно-чревна токсичност не се препоръчва съпътстващата употреба на дифлунизал и други НСПВС (включително селективни инхибитори на циклооксигеназа-2).

Кортикостероиди

Рискът от стомашно-чревно кървене и поява на язви, свързани с НСПВС, се увеличава при употреба с кортикостероиди.

Такролимус

Когато НСПВС се прилагат с такролимус, има възможен повишен риск от нефротоксичност.

Антитромботични средства и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI).

При съпътстваща употреба с НСПВС има повишен риск от стомашно-чревно кървене.

Комбинации, при които са необходими специални предпазни мерки или корекции на дозата:

Антациди

Едновременното приложение на алуминиев хидроксид намалява абсорбцията на дифлунизал. Лекарствените продукти трябва да се приемат през интервал от 2 часа.

Циклоспорин

Съпътстващото приложение на НСПВС с циклоспорин се свързва с повишаване на циклоспорин-индуцирана токсичност, вероятно поради понижена синтеза на бъбречен простагландин. При пациенти, приемащи циклоспорин, НСПВС трябва да се използват с повишено внимание, а бъбречната функция трябва да се наблюдава внимателно.

Антихипертензивни средства

При съпътстваща употреба с НСПВС могат да бъдат намалени антихипертензивните ефекти на някои антихипертензивни лекарствени продукти, включително ACE инхибитори, бета-блокери и диуретици. Поради това следва да се подхожда с внимание, когато се разглежда добавянето на терапия с НСПВС към схемата на лечение на пациент на антихипертензивна терапия.

Сърдечни гликозиди

Съобщава се за повишаване на концентрацията на дигоксин в серума при съпътстваща употреба на ацетилсалицилова киселина, индометацин и други НСПВС. Поради това, когато се започва или преустановява съпътстваща терапия с дигоксин и НСПВС, серумните нива на дигоксин трябва да се наблюдават внимателно.

Диуретици

НСПВС могат да намалят ефекта на диуретиците. Диуретиците могат да увеличат риска от нефротоксичност на НСПВС.

Литий

Съпътстващата употреба на индометацин с литий води до клинично значимо повишаване на плазмената концентрация на литий и намаляване на бъбречния клирънс на литий при психиатрични пациенти и при участници без заболяване с плазмени концентрации на литий в стационарно състояние. Този ефект се приписва на потискането на синтеза на простагландини и съществува потенциал за подобен ефект с други НСПВС. Вследствие на това, когато съпътстващо се прилагат НСПВС и литий, пациентът трябва да се наблюдава внимателно за

признаци на литиева токсичност. В допълнение трябва да се увеличи честотата на проследяване на серумните концентрации на литий в началото на такава комбинирана терапия.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

След 20-ата седмица от бременността употребата на дифлунизал може да причини олигохидрамнион, дължащ се на фетална бъбречна дисфункция. Това може да се появи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяване. Освен това има съобщения за стесняване на дуктус артериозус след лечение през втория триместър. Повечето такива случаи отзвучават след спиране на лечението. Поради това по време на първия и втория триместър на бременността не трябва да се прилага дифлунизал, освен ако това е абсолютно необходимо. Ако е необходимо лечение с дифлунизал, трябва да се извърши пренатален мониторинг за олигохидрамнион и стесняване на дуктус артериозус от 20-ата гестационна седмица до третия триместър на бременността (28-а седмица), когато дифлунизал е противопоказан. Ако се установи олигохидрамнион или стесняване на дуктус артериозус, приемът на дифлунизал трябва да се преустанови.

През третия триместър на бременността всички инхибитори на синтеза на простагландини могат да изложат плода на:

- кардиопулмонална токсичност (преждевременно стесняване/затваряне на дуктус артериозус и белодробна хипертония);
- бъбречна дисфункция (вж. по-горе);

майката и новороденото, в края на бременността, на:

- възможно удължаване на времето на кърмене, антиагрегиращ ефект, който може да се прояви дори при много ниски дози;
- инхибиране на контракциите на матката, водещо до забавено или удължено раждане.

Затова дифлунизал е противопоказан по време на третия триместър на бременността (вж. точка 4.3).

Кърмене

Дифлунизал се екскретира в кърмата до такава степен, че са вероятни ефекти върху новороденото/кърмачето. Дифлунизал е противопоказан по време на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Употребата на дифлунизал може да увреди женския фертилитет и не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят. При жени, които имат трудности да заченат или които са в процес на изследване при безплодие, трябва да се обмисли спиране на приема на дифлунизал.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Очаква се дифлунизал да не повлиява или да повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите и най-важните нежелани реакции, съобщени за дифлунизал, са стомашно-чревните.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са изброени по-долу според системено-органен клас (COK) по MedDRA и категории на честота, като е използвана стандартната конвенция: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), Много редки ($< 1/10\,000$) и С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Таблица 1 Табличен списък на нежеланите реакции

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Много редки
Инфекции и инфестации		Вирусен гастроентерит		
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения, неутропения, агранулоцитоза, апластична анемия, хемолитична анемия	
Нарушения на имунната система			Остра анафилактична реакция с бронхоспазъм, ангиоедем, хиперсензитивен васкулит, синдром на свръхчувствителност	
Психиатрични нарушения			Депресия, халюцинации, нервност, обърканост	
Нарушения на нервната система		Главоболие, замаяност, сънливост, безсъние	Вертиго, замаяност, парестезии	
Нарушения на очите		Очна хипертензия	Преходни зрителни смущения, включително замъглено зрение	
Нарушения на ушите и вътрешното ухо		Тинитус		
Сърдечни нарушения		Сърдечна недостатъчност	Палпитации, синкоп	
Съдови нарушения		Хипертония		Алергичен васкулит
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения			Диспнея	Ринит, астма
Стомашно-чревни нарушения	Диспепсия	Стомашно-чревна болка, диария, гадене, повръщане, констипация, метеоризъм, перфорация и кървене в стомашно-чревния тракт, гастроэзофагеална рефлуксна болест	Пептична язва, анорексия, гастрит, хематемеза, мелена, улцерозен стоматит, обостряне на колит и болест на Crohn	

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Много редки
Хепатобилиарни нарушения			Жълтеница, понякога с повишена температура, холестаза, отклонения в чернодробната функция, хепатит	Повишени трансаминази
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив, изпотяване, дерматит, еритема	Сърбеж, сухи лигавици, стоматит, фоточувствителност, уртикария, erythema multiforme, синдром на Stevens Johnson, токсична епидермална некролиза, ексфолиативен дерматит	
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан			Мускулни крампи	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Бъбречна недостатъчност, протеинурия	Дизурия, бъбречно увреждане, интерстициален нефрит, хематурия, нефротичен синдром	
Общи нарушения и реакции на мястото на приложение		Умора, оток, периферен оток, болка в гръдния кош, ранно засищане	Астения, загуба на апетит	
Изследвания		Положителен резултат за окултно кървене, понижен хематокрит		

При няколко пациенти, лекувани с дифлунизал, се съобщава за очевиден синдром на свръхчувствителност. При този синдром се проявяват следните симптоми: повишена температура, втрисане, кожни реакции с различна тежест, промени в чернодробната функция, жълтеница, левкопения, тромбоцитопения, еозинофилия, дисеминирана вътресъдова коагулация, бъбречно увреждане, аденит, артралгия, миалгия, артрит, анорексия, дезориентация.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Най-честите признаци и симптоми, наблюдавани при предозиране, са сънливост, замаяност, повръщане, гадене, епигастрална болка, стомашно-чревно кървене, диария, хипервентиляция, тахикардия, изпотяване, шум в ушите, дезориентация, ступор, възбуда и кома. Съобщава се също за намалено отделяне на урина и кардиореспираторен арест. Най-ниската доза

дифлунизал, приложена самостоятелно, при която се съобщава за смърт, е 15 g. Съобщава се за смърт и от предозиране с комбинация от лекарства, включваща 7,5 g дифлунизал.

В случай на скорошно предозиране стомахът трябва да се изпразни, като се предизвика повръщане или чрез стомашна промивка. Пациентът трябва да се наблюдава внимателно и да се прилага симптоматично и поддържащо лечение.

За да се улесни елиминирането на лекарството чрез урината, направете опит за поддържане на бъбречната функция. Не се препоръчва хемодиализа поради високата степен на свързване с протеините. Наблюдавайте бъбречната и чернодробната функция, както и клиничното състояние на пациента. Конвулсиите трябва да бъдат лекувани с лекарства против гърчове.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Салицилова киселина и производни.
АТС код: NO2BA11

Механизъм на действие

Дифлунизал е мощен стабилизатор на тетрамерния транстиретин (TTR), който ефективно стабилизира тетрамера срещу дисоциация до мономерите на TTR, които са отговорни за амилоидната патология.

Клинична ефикасност и безопасност

Методология

Ефикасността и безопасността на дифлунизал са изследвани в международно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано клинично изпитване. N=130 пациенти са рандомизирани 1:1 да получават 250 mg дифлунизал два пъти дневно (N=64) или съответстващо плацебо (N=66) в продължение на 2 години. Пациентите са на възраст между 18 и 75 години, имат доказано с биопсия амилоидно отлагане, носителство на мутантен TTR ген, клинични признаци на периферна или автономна невропатия и рутинно прекарват повече от 50 % от времето си в будно състояние извън легло или стол (функционален статус по ECOG <3). Изключенията включват алтернативни причини за сензомоторна полиневропатия, очаквана ограничена преживяемост (< 2 години), предишна чернодробна трансплантация, тежка застойна сърдечна недостатъчност (клас IV NYHA), бъбречна недостатъчност (изчислен креатининов клирънс < 30 ml/min) и текущо антикоагулационно лечение. Разпределението на мутациите при проучваните пациенти е V30M (n=71), L58H (n=15), T60A (n=15), S50R (n=4), F64L (n=4), D38A, S77Y, E89Q и V122I (n=2 за всяка), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S и I107F (n=1 за всяка).

Първичната крайна точка, разлика в лечението по отношение на прогресията на полиневропатията, е измерена чрез скората Увреждане при невропатия плюс 7 неврологични теста (Neuropathy Impairment Score plus 7 nerve tests, NIS+7). Резултатите по NIS+7 варират от 0 (без неврологични дефицити) до 270 точки (липса на установима функция на периферните нерви).

Резултати

На изходно ниво средната възраст на пациентите е 60,2 години и имат среден NIS+7 скор 55,3 единици. 66,9 % от пациентите са мъже, а 78,5 % са бели. 122/130 пациенти (93,8 %) имат фамилна амилоидна полиневропатия (ФАП) стадий 1 или 2. Изходните характеристики, TTR генотипът и стадията на полиневропатията са сходни между третираните групи. Почти една трета (30,8 %) от пациентите се нуждаят от подкрепа при

ходене, а 4 пациенти във всяка третирана група са приковани към инвалидна количка (ФАП стадий 3). Измерителите на резултатите нямат статистически значима разлика между групите при включването.

51,5 % от пациентите прекратяват проучването лекарство, преди да завършат 2-годишния период на лечение (42,2 % от пациентите, рандомизирани на дифлунизал, и 60,6 % от пациентите, рандомизирани на плацебо). Основните причини за отпадането са прогресия на заболяването и ортотопична чернодробна трансплантация. Анализът показва, че отпадането е предшествано от значително влошаване на заболяването. Пациентите, които са отпаднали след 12 месеца, имат значително по-висок 12-месечен NIS+7 скор. По-долу е представен ITT анализът:

Таблица 2 Резултати от дългосрочния анализ в ITT популацията

Променлива величина	Скор на изходно ниво		Средна разлика спрямо плацебо на месец 12 (95 % доверителен интервал)	Средна разлика спрямо плацебо, на месец 24 (95 % доверителен интервал)
	Дифлунизал	Плацебо		
NIS+7 (първична крайна точка)	51,57	59,00	6,4 (1,2, 11,6) p=0,017	18,0 (9,9, 26,2) p<0,001

Резултатите са независимо от пола, географския регион и тежестта на заболяването при включването.

По-голямата част от проучваните пациенти (77,7%) имат един от 3-те най-разпространени варианта на точкова мутация в TTR. Съществуват поне 100 други потенциални точкови мутации, свързани с потенциала за причиняване на TTR амилоидоза. От тях 19 са представени в изпитването. Очаква се механизмът на действие на дифлунизал да бъде приложен към всички TTR варианти, а резултатите от изпитването — да бъдат валидни независимо от водещата мутация.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Дифлунизал се абсорбира почти напълно, когато се използва в терапевтични дози. Пиковите плазмени концентрации се достигат в рамките на 2 до 3 часа. Храната влияе върху скоростта на абсорбция на дифлунизал, но не и върху степента на абсорбция.

Разпределение

Степента на свързване с протеини в плазмата е висока; приблизително 98—99 % от дифлунизал в плазмата е свързан с протеини.

При клиничната доза от 250 mg два пъти дневно стационарните концентрации на дифлунизал в плазмата се достигат след 4—5 дни, а плазменият елиминационен полуживот на дифлунизал е 8—10 часа. При по-високи повтарящи се дози дифлунизал два пъти дневно времето за достигане на стационарни концентрации на дифлунизал и плазменият елиминационен полуживот се увеличава пропорционално на дозата.

Метаболизъм

В човешката плазма не са открити метаболити на дифлунизал. Дифлунизал се метаболизира екстензивно главно в черния дроб чрез ензими, участващи в конюгацията във фаза 2 на метаболизма, а негови конюгати са открити в урината.

Елиминиране

При хората дифлунизал се метаболизира главно до образуване на два глюкуронид-конюгата и един конюгат със сулфонова киселина, които са разтворими във вода и се екскретират в урината. Дифлунизал се екскретира в по-малки количества и в урината, приблизително 5 % от приложената доза. Не се очаква възрастта, теглото, пола и етническата принадлежност да имат значим ефект върху елиминирането на дифлунизал.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и канцерогенен потенциал, което е в допълнение към вече посоченото в други точки на настоящата кратка характеристика на продукта. Въпреки това, на базата на дози при хора/дози, еквивалентни на дозите при хора, експозициите при ниво без наблюдавани нежелани ефекти (NOAEL) в различните проучвания са само малко по-високи или дори по-ниски от тези при пациентите, получаващи максималната препоръчителна доза при хора.

Репродуктивна токсичност и токсичност за развитието

Не е установени данни за ефекти на дифлунизал върху фертилитета при плъхове, но е установено, че увеличава продължителността на бременността при плъхове. Не са установени данни за дифлунизал за токсичност за развитието при мишки, плъхове и дългоопашати макаци. Тежка хемолитична анемия на майката се индуцира само при зайци, което води до токсичност за развитието при фетусите.

Ювенилна токсичност

Данните сочат, че дифлунизал е по-токсичен за неонатални плъхове и кучета, отколкото за възрастни животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза (E460) (PH 101)
Прежелатинизирано нишесте (E1422)
Кроскаротомелоза натрий (E468)
Силициев диоксид, хидрофобен колоиден (E551)
Магнезиев стеарат
Хидроксипропил метилцелулоза (E464) 2910 E5/Хипромелоза
Макрогол 3350 (E1521)
Титанов диоксид (E171)
Сънсет жълто алуминиев лак (E110)
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия за съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) с полипропиленова капачка на винт, със защитена от деца, защитена от отваряне капачка, с уплътнение. Опаковка със 100 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Purpose Pharma International AB
Grev Turegatan 13b
114 46 Стокхолм
Швеция

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1929/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

C. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

D. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА И БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Attrogy 250 mg филмирани таблетки
дифлунизал

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка таблетка съдържа 250 mg дифлунизал.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Сънсет жълто FCF (E 110)

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Филмирана таблетка

100 таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.
За повече информация прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Purpose Pharma International AB
114 46 Стокхолм
Швеция

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1929/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Attrogy [само на картонената опаковка]

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Attrogy 250 mg филмирани таблетки дифлунизал (diflunisal)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Attrogy и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Attrogy
3. Как да използвате Attrogy
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Attrogy
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Attrogy и за какво се използва

Attrogy съдържа активното вещество дифлунизал.

Attrogy се използва при:

- възрастни за лечение на стадий 1 фамилна транстиретинова амилоидоза с полиневропатия — наследствено заболяване, при което в тъканите в организма, включително около нервите, се натрупват нишки, наречени амилоидни фибрили. В стадий 1 хората изпитват симптоми като изтръпване, скованост или слабост, особено в краката или стъпалата;
- възрастни за лечение на стадий 2 фамилна транстиретинова амилоидоза с полиневропатия — наследствено заболяване, при което в тъканите в организма, включително около нервите, се натрупват нишки, наречени амилоидни фибрили. В стадий 2 хората могат да получат по-тежко изтръпване, скованост или слабост в ръцете и краката, което затруднява ходенето или извършването на ежедневни задачи.

При пациентите с фамилна транстиретинова амилоидоза определен протеин, наречен транстиретин, е дефектен и се разпада лесно. Разпадналият се протеин образува фиброзно вещество, известно като амилоидни фибрили, което се натрупва в тъканите и органите в организма, като по този начин им пречи да функционират нормално.

Attrogy стабилизира транстиретина, като се свързва с него, така че той става стабилен и не се разпада повече. Това пречи на парченцата от дефектния протеин да образуват вредните амилоидни фибрили.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Attrogy

Не използвайте Attrogy

- ако сте алергични към дифлунизал или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6);

- ако преди това сте имали симптоми като остра астма, обрив, хрема или подуване на кожата след прием на лекарства, съдържащи ацетилсалицилова киселина (вещество, съдържащо се в много лекарства, използвани за облекчаване на болка и понижаване на температурата) или нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) (напр. ибупрофен, напроксен, диклофенак, целекоксиб), използвани при повишена температура, болка и възпаление;
- ако имате кървене в стомаха или червата;
- ако имате сърдечна недостатъчност;
- ако имате тежки проблеми с бъбреците;
- ако имате тежки проблеми с черния дроб;
- ако сте в 3-тия триместър на бременността;
- ако кърмите.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Attrogy

- ако приемате лекарства, съдържащи НСПВС (напр. ибупрофен, напроксен, диклофенак или целекоксиб), особено ако сте на възраст над 65 години, трябва да обсъдите това с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство;
- ако имате или сте имали язви в стомаха или червата;
- ако в миналото сте имали проблеми със сърцето или кръвообращението, например високо кръвно налягане, ако сърцето не изпомпва кръвта достатъчно добре и това причинява задух, умора и подуване на глезените, сърдечно заболяване, причинено от стесняване или запушване на кръвоносните съдове, снабдяващи сърдечния мускул, намален приток на кръв в артериите на краката и ръцете, заболяване на кръвоносните съдове, снабдяващи мозъка;
- ако имате повишени нива на липиди (напр. холестерол) в кръвта, ако сте пушач и/или ако имате вид нарушена електрическа проводимост на сърцето, наречена „синдром на удължен QT интервал“;
- ако функцията на бъбреците Ви е намалена или имате диабет, това може да създаде риск от възникване на проблеми с бъбреците, в случай че сте се дехидратирали. Поради същата причина, ако не сте консумирали достатъчно течности или сте загубили течности поради продължително повръщане или диария, преди употребата на това лекарство се консултирайте с лекар;
- ако сърцето или черният Ви дроб са с намалена функция или имате отклонения в чернодробните изследвания, ако имате проблеми с образуването на кръвни съсиреци или ако приемате лекарства, които се използват за разреждане на кръвта.
- ако имате признаци или симптоми на инфекция;
- ако имате проблеми с очите или ако получите нови оплаквания, тъй като е препоръчително да проверите очите си;
- ако имате или преди това сте имали астма или проблеми с дишането.

Деца и юноши

Attrogy не е предназначен за употреба при деца или юноши на възраст под 18 години, тъй като при тях няма симптоми на фамилен транстиретинова амилоидоза

Други лекарства и Attrogy

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Особено важно е, ако използвате някое от следните лекарства:

- антиациди, съдържащи алуминиев хидроксид (използвани при киселини в стомаха). Ако приемате антиациди, трябва да оставите интервал от 2 часа между приема на Attrogy и приема на антиацидни лекарства;
- ацетазоламид (използва се при глаукома);
- метотрексат (използван при рак и ревматизъм),
- варфарин и други перорални антикоагулантни и антитромботични лекарства (използвани за предотвратяване образуването на кръвни съсиреци);

- ацетилсалицилова киселина (вещество, съдържащо се в много лекарства, използвани за облекчаване на болка и понижаване на температурата);
- индометацин и други НСПВС (използвани за облекчаване на повишена температура, болка и възпаление);
- циклоспорин и такролимус (използвани за предотвратяване на отхвърляне на трансплантирани органи);
- лекарства, използвани при високо кръвно налягане или аритмии;
- диуретици, напр. хидрохлоротиазид, фуросемид, амилорид (използван при задържане на течности);
- литий (използван при биполарно разстройство);
- кортикостероиди (използвани за лечение на възпаление);
- селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина, известни като „SSRI“ (използвани при депресия).

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Не трябва да приемате Attrogy през първите 6 месеца от бременността, освен ако не е абсолютно необходимо и Вашият лекар не Ви е посъветвал. **Не** приемайте Attrogy, ако сте в последните 3 месеца на бременността.

Това лекарство може да увреди Вашето все още неродено дете или да причини проблеми при раждането. Може да доведе до бъбречни и сърдечни проблеми при все още нероденото Ви дете. То може да повлияе на риска от кръвене при Вас и Вашето дете, както и може да забави или да удължи раждането.

Ако от 20-ата седмица на бременността нататък приемате това лекарство в продължение на повече от няколко дни, Вашият лекар ще препоръча допълнително наблюдение. Причината е, че употребата на Attrogy може да причини бъбречни проблеми при все още нероденото Ви дете, които могат да доведат до ниски нива на околоплодната течност (олигохидрамнион) или до стесняване на кръвоносен съд (дуктус артериозус) в сърцето на бебето. Трябва да спрете приема на това лекарство преди 28-ата седмица от бременността си.

Кърмене

Не използвайте Attrogy, ако кърмите. Активното вещество в Attrogy, дифлунизал, преминава в кърмата.

Фертилитет

Употребата на Attrogy може да намали женския фертилитет и не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква това лекарство да повлияе на способността Ви за шофиране и работа с машини.

Attrogy съдържа сънсет жълто FCF (E 110)

Може да предизвика алергични реакции.

Attrogy съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Attrogy

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Препоръчителната доза е една таблетка 250 mg, приемана два пъти дневно.

Препоръчва се да поглъщате таблетките цели. Не се препоръчва разтрошаване или дъвчене на таблетките поради горчивия им вкус. За предпочитане е таблетките да се приемат по време на хранене, за да се намали рискът от нежелани ефекти върху стомаха и червата. Ако приемате антиациди, изчакайте 2 часа, преди да приемете таблетките Attrogy.

Ако сте приели повече от необходимата доза Attrogy

Незабавно се свържете с лекар или фармацевт за съвет.

Ако сте пропуснали да приемете Attrogy

Ако сте пропуснали доза, изчакайте, докато дойде времето за прием на следващата доза. След това вземете таблетката, както обикновено.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата таблетка.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Спрете приема на Attrogy и незабавно се свържете с Вашия лекар, ако получите някоя от следните нежелани реакции.

Нечести (може да засегнат не повече от 1 на 100 души)

- подуване на лицето, устните, езика, гърлото, ръцете или краката. Това може да са симптоми на ангиоедем (внезапно подуване, което често се причинява от алергична реакция)
- широко разпространен тежък обрив с лющене на кожата, който може да бъде придружен от повишена температура, грипозни симптоми, мехури в устата, очите и/или гениталиите. Това може да са симптоми на животозастрашаваща реакция, известна като синдром на Стивънс-Джонсън.

Чести (може да засегнат не повече от 1 на 10 души)

- признаци на стомашно-чревно кървене, например наличие на кръв в изпражненията (фекалиите), черни катранени изпражнения, повръщане на кръв или тъмни частици, които приличат на утайка от кафе.

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- лошо храносмилане или киселини (диспепсия)

Чести (може да засегнат не повече от 1 на 10 души)

- вирусна инфекция на стомаха
- болка в стомаха и червата (стомашно-чревна)
- диария
- гадене (позиви за повръщане)
- повръщане

- запек
- газове (метеоризъм)
- образуване на отвор (перфорация) в стомаха или червата
- кървене в стомаха или червата
- връщане на съдържимо от стомаха, съдържащо киселина в тръбата, която свързва устата със стомаха (гастроезофагеална рефлуксна болест)
- усещане за ситост след консумация на малко количество храна (ранно засищане)
- главоболие
- замаяност
- високо вътреочно налягане (очна хипертензия)
- проблеми със съня (безсъние)
- умора (изтощение)
- чувство на сънливост (сомноленост)
- обрив
- изпотяване
- шум в ушите (тинитус)
- бъбречна недостатъчност
- сърдечна недостатъчност
- болка в гръдния кош
- възпаление на кожата (дерматит)
- зачервяване на кожата (еритема)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- задържане на течности (оток).
- намаляване на процента на червените кръвни клетки (намаляване на хематокрита)
- скрита в изпражненията кръв (положителен резултатът за окултно кървене)
- необичайно високо ниво на протеин в урината (протеинурия)

Нечести (може да засегнат не повече от 1 на 100 души)

- внезапна, тежка алергична реакция с прекомерно свиване на мускулите на дихателните пътища, което води до затруднено дишане (остра анафилактична реакция с бронхоспазм)
- задържане на течности около сърцето (ангиедем)
- повишена температура, втрисане, болка в мускулите или ставите, отклонения в изследванията на черния дроб или бъбреците, отклонения в кръвните изследвания, кожни обриви или пожълтяване на кожата (синдром на свръхчувствителност)
- язва на стомаха или тънките черва (пептична язва)
- загуба на апетит
- възпаление на лигавицата на стомаха (гастрит)
- повръщане на кръв (хематемеза)
- възпаление на малките кръвоносни съдове, дължащо се на алергични реакции (хиперсензитивен васкулит)
- животозастрашаваща реакция с грипоподобни ефекти и образуване на мехури по кожата, устата, очите и гениталиите (токсична епидермална некролиза)
- кожна реакция, която причинява червени петна или обрив по кожата, които може да изглеждат като „мишена“ или „биволско око“ — тъмночервено в центъра, заобиколено от по-светли червени кръгове (мултиформен еритем).
- тежко кожно състояние, което причинява лющене на обширни участъци и отделяне на горните слоеве на кожата с повишена температура (ексфолиативен дерматит)
- възпаление на устата и устните (улцерозен стоматит)
- възпаление на лигавицата на устата (стоматит)
- чувствителност към светлина (фоточувствителност)
- сърбеж (пруритус)
- сухост на влажните повърхности на тялото, например лигавицата на устата
- възпаление около тубулите на бъбреците (интерстициален нефрит)

- пожълтяване на кожата и очите (жълтеница), понякога в комбинация с повишена температура
- намален приток на жлъчка от черния дроб поради запушване (холестаза)
- отклонения в чернодробната функция
- възпаление на черния дроб (хепатит)
- влошаване на възпалението на дебелото черво (обостряне на колит)
- влошаване на болестта на Крон
- изтръпване или усещане за боцкане по кожата, копривна треска (уртикария)
- болезнено уриниране (дизурия)
- бъбречни проблеми (бъбречно увреждане)
- комбинация от симптоми, включително подуване, високо кръвно налягане и намалено отделяне на урина поради възпаление на филтриращите единици в бъбреците (нефротичен синдром)
- кръв в урината (хематурия)
- черни катранени изпражнения (мелена)
- чувство на слабост (астения)
- сърцебиене
- припадък (синкоп)
- световъртеж
- лек световъртеж
- задух (диспнея)
- нервност
- депресия
- халюцинации
- обърканост
- временни зрителни смущения, включително замъглено зрение
- мускулни крампи
- мравучкане (парестезия)
- ниски нива на тромбоцитите в кръвта — компоненти, които помагат за съсирването на кръвта (тромбоцитопения)
- ниски нива на неутрофилите, вид бели кръвни клетки (неутропения)
- много ниски нива на вид бели кръвни клетки, наречени гранулоцити, които са важни за борбата с инфекциите (агранулоцитоза)
- костният мозък спира да произвежда нови кръвни клетки (апластична анемия)
- прекомерно разграждане на червените кръвни клетки (хемолитична анемия)

Много редки (могат да засегнат не повече от 1 на 10 000 души)

- хрема (ринит)
- астма
- повишени нива на чернодробните ензими (трансаминази), наблюдавани при кръвни изследвания
- възпаление на малките кръвоносни съдове, дължащо се на алергия (алергичен васкулит)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Attrogy

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Attrogy

- Активно вещество: дифлунизал. 1 таблетка съдържа 250 mg дифлунизал.
 - Други съставки: микрокристална целулоза (E460), прежелатинизирано нишесте (E1422), кроскармелоза натрий (E468), силициев диоксид, хидрофобен колоиден (E551), магнезиев стеарат, хидроксипропил метилцелулоза (E464), макрогол 3350 (E1521), титанов диоксид (E171), сънсет жълто FCF (E 110), пречистена вода.
- Това лекарство съдържа сънсет жълто FCF (E 110), вижте точка 2.

Как изглежда Attrogy и какво съдържа опаковката

Това лекарство е светлооранжева, двойноизпъкнала филмирана таблетка, в пластмасова бутилка с пластмасова капачка на винт. Предлага се в опаковки, съдържащи 100 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

Purpose Pharma International AB
Grev Turegatan 13b
114 46 Стокхолм
Швеция
имейл: [regulatory](mailto:regulatory@purposepharma.se)

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.