

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Attrogy 250 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 250 mg diflunisalu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 60 mikrogramů oranžové žluti (E 110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta (tableta).

Světle oranžová bikonvexní potahovaná tableta ve tvaru tobolky s vyrytým „D250“ na jedné straně a hladká na druhé straně. Tableta má šířku 6,35 mm a délku 14,29 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Attrogy je určen k léčbě hereditární transthyretinové amyloidózy u dospělých pacientů s polyneuropatií stadia 1 nebo 2.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená dávka diflunisalu je jedna 250mg tableta užívaná dvakrát denně. Tablety se mají pokud možno užívat s jídlem, aby se snížilo riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků (viz bod 4.4).

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

U starších pacientů, kteří jsou náchylnější k nežádoucím účinkům, je třeba diflunisal používat s opatrností. U starších pacientů (≥ 65 let), kteří netrpí těžkou renální nebo jaterní nedostatečností, není nutná úprava dávkování (viz níže a body 4.3 a 4.4). Léčbu je třeba v pravidelných intervalech vyhodnocovat. Pokud není pozorován žádný přínos nebo se vyskytnou projevy intolerance, je třeba ji ukončit.

Porucha funkce ledvin

Jelikož diflunisal a jeho hlavní metabolity jsou vylučovány primárně ledvinami, u pacientů se sníženou funkcí ledvin se prodlužuje jeho poločas. Diflunisal je kontraindikován u pacientů s poruchou funkce ledvin (GFR ≤ 30 ml/min) (viz body 4.3 a 4.4). U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není úprava dávky nutná.

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (třída A nebo B podle klasifikace Childa a Pugh) není nutná úprava dávky. Diflunisal je kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C podle klasifikace Childa a Pugh, viz bod 4.3).

Pediatrická populace

V rámci indikace hereditární transthyretinové amyloidózy neexistuje žádné relevantní použití diflunisalu u pediatrické populace.

Způsob podání

Vzhledem k hořké chuti se doporučuje tablety nedrtit ani nežvýkat a polykat je celé. Pacienti, kteří užívají antacida, mají mezi užitím diflunisalu a antacid dodržovat odstup 2 hodin.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,

Předchozí akutní astmatické záchvaty, urtikarie, rinitida nebo angioedém vyvolané kyselinou acetylsalicylovou nebo jinými NSAID, z důvodu rizika zkřížené reakce.

Aktivní gastrointestinální krvácení.

Těžké srdeční selhání (viz bod 4.4).

Těžká porucha funkce ledvin ($\text{GFR} \leq 30 \text{ ml/min}$) (viz bod 4.4).

Těžká porucha funkce jater (třída C podle klasifikace Childa a Pugh, viz bod 4.4).

Použití ve třetím trimestru těhotenství a u kojících matek (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pacienti léčení dlouhodobě NSAID, jako je diflunisal, mají být pod pravidelným lékařským dohledem za účelem sledování výskytu nežádoucích účinků. Starší pacienti jsou obzvláště náchylní k nežádoucím účinkům NSAID, zejména ke gastrointestinálnímu krvácení a perforaci, které mohou být fatální. Dlouhodobé užívání NSAID se u těchto pacientů nedoporučuje. V případech, kdy je zapotřebí dlouhodobá léčba, mají být pacienti pravidelně sledováni.

Je třeba se vyhnout souběžnému užívání s NSAID, včetně specifických inhibitorů cyklooxygenázy-2 (viz bod 4.5).

Gastrointestinální účinky

Diflunisal je třeba používat s opatrností u pacientů s anamnézou gastrointestinálního krvácení nebo vředy. U pacientů s aktivními peptickými vředy má léčba být zahájena pouze tehdy, pokud potenciální přínos léčby převahuje nad potenciálním rizikem nežádoucích účinků.

U všech NSAID bylo hlášeno gastrointestinální krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, a to kdykoli během léčby, s varovnými příznaky i bez nich, nebo s anamnézou závažných gastrointestinálních příhod, nebo bez těchto příhod v anamnéze. U pacientů s rizikem gastrointestinálních nežádoucích účinků je třeba ke snížení rizika gastrointestinálních nežádoucích účinků způsobených NSAID zvážit pečlivé monitorování a standardní profylaktickou péči, například léčbu inhibitory protonové pumpy.

Pokud dojde k výskytu gastrointestinálního krvácení nebo k ulceraci, léčbu je třeba ukončit.

Účinky na ledviny

U pacientů léčených diflunisalem byly hlášeny případy akutní intersticiální nefritidy s hematurií, proteinurií a někdy i nefrotickým syndromem.

U pacientů se sníženým průtokem krve ledvinami, kde hrají při udržování renální perfuze důležitou roli renální prostaglandiny, může podávání NSAID urychlit zjevnou renální dekompenzaci. Největší riziko této reakce hrozí pacientům s dysfunkcí ledvin nebo jater, diabetem mellitem, v pokročilém věku, s extracelulární deplecí objemu, městnavým srdečním selháním, sepsí nebo souběžným užíváním jakéhokoli nefrotoxického léčivého přípravku. U všech pacientů, kteří mohou mít mírně nebo středně sníženou renální rezervu, je třeba NSAID podávat s opatrností a sledovat funkci ledvin. Po ukončení léčby NSAID následuje obvykle zotavení do stavu před léčbou. Diflunisal nebyl zkoumán u pacientů trpících transthyretinovou amyloidózou s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stadiu onemocnění ledvin a nesmí se u těchto pacientů používat (viz bod 4.3).

Vzhledem k tomu, že diflunisal a jeho hlavní konjugované metabolity jsou vylučovány primárně ledvinami, je třeba pacienty s významně sníženou funkcí ledvin pečlivě sledovat.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky

U pacientů s hypertenzí a/nebo mírným až středně těžkým městnavým srdečním selháním v anamnéze je nutné odpovídající sledování a poradenství, neboť v souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny případy retence tekutin a otoků.

Údaje z klinických a epidemiologických studií naznačují, že užívání některých NSAID (zejména ve vysokých dávkách a při dlouhodobé léčbě) může být spojeno se zvýšeným rizikem arteriálních trombotických příhod (například infarktu myokardu či cévní mozkové příhody). V případě diflunisalu nejsou k dispozici dostatečné údaje pro vyloučení takového rizika.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, městnavým srdečním selháním, prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním mohou být léčeni diflunisalem pouze po pečlivém zvážení. Stejně pečlivě je třeba zvážit zahájení dlouhodobé léčby pacientů s rizikovými faktory kardiovaskulárního onemocnění (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření, prodloužený interval QTc).

Infekce

Diflunisal se má používat se zvláštní opatrností při existující infekci, neboť může maskovat obvyklé známky a příznaky infekce.

Funkce krevních destiček

Diflunisal je inhibitor funkce krevních destiček. Pacienti užívající diflunisal, kteří mohou být nepříznivě ovlivněni změnami funkce krevních destiček, jako jsou pacienti s poruchami koagulace nebo pacienti užívající antikoagulační léčivé přípravky, mají být pečlivě sledováni.

Účinky na oko

Vzhledem k hlášením nežádoucích očních nálezů v souvislosti s NSAID uvedeným v bodě 4.8 se doporučuje, aby pacienti, u kterých se během léčby diflunisalem vyskytnou potíže se zrakem, podstoupili oftalmologické vyšetření.

Exacerbace respiračního onemocnění v důsledku NSAID

Diflunisal je třeba používat s opatrností u pacientů trpících bronchiálním astmatem nebo u pacientů s anamnézou bronchiálního astmatu. U některých pacientů bylo hlášeno, že NSAID vyvolávají bronchospasmus.

Účinky na játra

U pacienta užívajícího diflunisal se známkami nebo příznaky poukazujícími na onemocnění jater nebo u kterého se vyskytly abnormální výsledky testů jaterních funkcí, je třeba vyhodnotit, zda se u něj nevyskytují závažnější účinky na funkci jater. Pokud abnormální jaterní testy přetrvávají nebo se zhoršují, pokud se objeví známky nebo příznaky onemocnění jater nebo pokud se objeví systémové projevy, jako je eozinofilie nebo vyrážka, je třeba léčbu diflunisalem přerušit.

Pomocné látky

Přípravek Attrogy obsahuje azobarvivo hlinitý lak oranžové žluti (E 110), které může způsobit alergické reakce.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a další formy interakce

Je třeba se vyvarovat následujících kombinací s diflunisalem:

Acetazolamid

Případová hlášení naznačují zvýšené riziko metabolické acidózy, pokud se acetazolamid používá souběžně s deriváty kyseliny salicylové. Experimentální studie prokazují, že deriváty kyseliny salicylové, jako je diflunisal, zvyšují volnou farmakologicky aktivní koncentraci acetazolamidu.

Antikoagulancia

NSAID inhibují agregaci krevních destiček a bylo prokázáno, že u některých pacientů prodlužují dobu krvácivosti. Pacienty, kteří užívají diflunisal a mají preexistující poruchy koagulace nebo jsou souběžně léčeni antikoagulanciem, je třeba pečlivě sledovat. To platí pro všechny antikoagulační terapie, včetně antagonistů vitamínu K (např. warfarin), heparinů a přímých perorálních antikoagulancií (tzv. DOAC, např. rivaroxaban). Může být nutné upravit dávkování perorálních antikoagulancií.

Indometacin

Diflunisal snižuje renální clearance a glukuronidaci indometacinu, což vede k podstatnému zvýšení hladiny indometacinu v plazmě.

Methotrexát

Diflunisal může vyvolat renální dysfunkci, což vede ke snížené exkreci methotrexátu. Diflunisal může rovněž soutěžit s transportéry léčiv odpovědnými za vylučování methotrexátu (např. OAT1 a OAT3).

Ostatní NSAID a kyselina acetylsalicylová

Souběžné užívání diflunisalu a dalších NSAID (včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2) se nedoporučuje z důvodu zvýšené možnosti gastrointestinální toxicity.

Kortikosteroidy

Riziko gastrointestinálního krvácení a ulcerace spojené s užíváním NSAID se při souběžném užívání kortikosteroidů zvyšuje.

Takrolimus

Při podávání NSAID v kombinaci s takrolimem existuje možné zvýšené riziko nefrotoxicity.

Antiagregancia a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI)

Při souběžném podávání s NSAID existuje zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení.

Kombinace, které vyžadují zvláštní opatření nebo úpravy dávky:

Antacida

Souběžné podávání hydroxidu hlinitého snižuje absorpci diflunisalu. Léčivé přípravky je třeba užívat s 2hodinovým odstupem.

Cyklosporin

Souběžné podávání NSAID s cyklosporinem bylo spojeno se zvýšením toxicity vyvolané cyklosporinem, pravděpodobně v důsledku snížené syntézy renálního prostacyklinu. U pacientů užívajících cyklosporin je třeba NSAID podávat s opatrností a pečlivě sledovat funkci ledvin.

Antihypertenziva

Antihypertenzní účinky některých antihypertenziv, včetně inhibitorů ACE, betablokátorů a diuretik, se mohou při souběžném užívání s NSAID snížit. Proto je při zvažování přidání NSAID k léčebnému režimu u pacientů léčených antihypertenzivou zapotřebí zvýšená opatrnost.

Srdeční glykosidy

Při souběžném užívání kyseliny acetylsalicylové, indometacinu a dalších NSAID bylo hlášeno zvýšení koncentrace digoxinu v séru. Proto je při zahájení nebo ukončení souběžné léčby digoxinem a NSAID nutné pečlivě sledovat sérové hladiny digoxinu.

Diuretika

NSAID mohou snižovat účinek diuretik. Diuretika mohou zvyšovat riziko nefrotoxicity NSAID.

Lithium

Souběžné užívání indometacinu s lithiem vedlo ke klinicky významnému zvýšení hladiny lithia v plazmě a snížení renální clearance lithia u psychiatrických pacientů a běžných pacientů se stabilními plazmatickými koncentracemi lithia. Tento účinek je přisuzován inhibici syntézy prostaglandinu a existuje potenciál pro podobný účinek i u jiných NSAID. V důsledku toho je při souběžném podávání NSAID a lithia třeba pacienta pečlivě sledovat s ohledem na známky toxicity lithia. Kromě toho se při zahájení této kombinované léčby má zvýšit frekvence monitorování sérových koncentrací lithia.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Od 20. týdne těhotenství může užívání diflunisalu způsobit oligohydramnion v důsledku fetální renální dysfunkce. K tomuto stavu může dojít krátce po zahájení léčby a je obvykle reverzibilní po ukončení léčby. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů nemá být během prvního a druhého trimestru těhotenství diflunisal podáván, pokud to není nezbytně nutné. Pokud je nutná léčba diflunisalem, je nezbytné provést prenatální monitorování oligohydramnionu a konstrikce ductus arteriosus od 20. gestačního týdne do třetího trimestru těhotenství (28. týden), od kterého je léčba diflunisalem kontraindikována. Při výskytu oligohydramnionu nebo konstrikce ductus arteriosus je nutné léčbu diflunisalem ukončit.

Během třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze),

- renální dysfunkci (viz výše),

vystavit matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácivosti, antiagregačnímu účinku, který se může objevit i při velmi nízkých dávkách,
- inhibici děložních kontrakcí vedoucí k opožděnému nebo prodlouženému průběhu porodu.

V důsledku výše uvedeného je diflunisal kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Diflunisal se vylučuje do lidského mateřského mléka v takovém rozsahu, že je pravděpodobný vliv na kojeneho novorozence / kojence. Diflunisal je v období kojení kontraindikován (viz bod 4.3).

Fertilita

Užívání diflunisalu může narušit ženskou fertilitu a u žen, které se snaží otěhotnět, se nedoporučuje. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo u kterých probíhá vyšetření na neplodnost, je třeba zvážit ukončení léčby diflunisalem.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Očekává se, že diflunisal bude mít nulový nebo zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími a nejdůležitějšími nežádoucími účinky hlášenými v souvislosti s diflunisalem jsou gastrointestinální poruchy.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle jednotlivých tříd orgánových systémů (SOC) dle databáze MedDRA a kategorií frekvence s použitím standardní konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a není známo (z dostupných údajů frekvenci nelze určit).

Tabulka 1 Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné
Infekce a infestace		Virová gastroenteritida		
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie, neutropenie, agranulocytóza, aplastická anémie, hemolytická anémie	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné
Poruchy imunitního systému			Akutní anafylaktická reakce s bronchospazmem, angioedém, hypersenzitivní vaskulitida, syndrom hypersenzitivity	
Psychiatrické poruchy			Deprese, halucinace, nervozita, zmatenost	
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy, závrať, somnolence, insomnie	Vertigo, točení hlavy, parestezie	
Poruchy oka		Oční hypertenze	Přechodné poruchy zraku včetně rozmazaného vidění	
Poruchy ucha a labyrintu		Tinnitus		
Srdeční poruchy		Srdeční selhání	Palpitace, synkopa	
Cévní poruchy		Hypertenze		Alergická vaskulitida
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			Dyspnoe	Rinitida, astma
Gastrointestinální poruchy	Dyspepsie	Gastrointestinální bolest, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, flatulence, gastrointestinální perforace a krvácení, gastroezofageální refluxní choroba	Peptický vřed, anorexie, gastritida, hemateméza, meléna, ulcerózní stomatitida, exacerbace kolitidy a Crohnova choroba	
Poruchy jater a žlučových cest			Žloutenka, někdy doprovázená horečkou, cholestáza, abnormální funkce jater, hepatitida	Zvýšené hladiny aminotransferáz
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka, pocení, dermatitida, erytém	Pruritus, suché sliznice, stomatitida, fotosenzitivita, urtikarie, erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, exfoliativní dermatitida	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			Svalové křeče	
Poruchy ledvin a močových cest		Selhání ledvin, proteinurie	Dysurie, porucha funkce ledvin, intersticiální nefritida, hematurie, nefrotický syndrom	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, edém, periferní edém, bolest na hrudi, časná sytost	Astenie, ztráta chuti k jídlu	

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné
Vyšetření		Pozitivní okultní krvácení, snížení hematokritu		

U několika pacientů léčených diflunisalem byl hlášen zjevný syndrom hypersenzitivity. Tento syndrom provázejí následující příznaky: horečka, zimnice, kožní reakce různé závažnosti, změny jaterních funkcí, žloutenka, leukopenie, trombocytopenie, eozinofilie, diseminovaná intravaskulární koagulace, porucha funkce ledvin, adenitida, artralgie, myalgie, artritida, anorexie, dezorientace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Nejčastějšími známkami a příznaky pozorovanými při předávkování jsou ospalost, závratě, zvracení, nauzea, bolest v epigastriu, gastrointestinální krvácení, průjem, hyperventilace, tachykardie, pocení, tinnitus, dezorientace, stupor, excitace a kóma. Rovněž byl hlášen snížený výdej moči a kardiopulmonální zástava. Nejnižší dávka samotného diflunisalu, u které bylo hlášeno úmrtí, činila 15 g. Úmrtí bylo hlášeno i z předávkování kombinací léčiv zahrnující 7,5 g diflunisalu.

V případě nedávného předávkování je třeba vyprázdnit žaludek vyvoláním zvracení nebo výplachem žaludku. Pacienta je třeba pečlivě sledovat a je třeba mu podávat symptomatickou a podpůrnou léčbu. K usnadnění vylučování léčivého přípravku močí se snažte udržet funkci ledvin. Vzhledem k vysokému stupni vazby na proteiny se hemodialýza nedoporučuje. Je třeba sledovat funkci ledvin a jater, jakož i klinický stav pacienta. Křeče mají být léčeny přípravky proti záchvatům.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kyselina salicylová a deriváty.
ATC kód: N02BA11

Mechanismus účinku

Diflunisal je účinný stabilizátor tetramerního transthyretinu (TTR), který efektivně stabilizuje tetramer proti disociaci na monomery TTR, které jsou odpovědné za patologii amyloidózy.

Klinická účinnost a bezpečnost

Metodika

Účinnost a bezpečnost diflunisalu byla zkoumána v mezinárodní, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studii. Celkem 130 pacientů bylo randomizováno v poměru 1:1 do skupin, kterým bylo podáváno 250 mg diflunisalu dvakrát denně (n = 64), nebo odpovídající placebo (n = 66) po dobu 2 let. Pacienti byli ve věku od 18 do 75 let, měli biopsicky prokázané ukládání amyloidu, genopozitivitu mutovaného TTR, klinické známky periferní nebo autonomní neuropatie a obvykle trávili více než 50 % bdělého času mimo lůžko nebo křeslo (stav výkonnosti dle ECOG

< 3). Mezi faktory pro vyloučení patřily alternativní příčiny senzomotorické polyneuropatie, omezené očekávané přežití (< 2 roky), předchozí transplantace jater, těžké městnavé srdeční selhání (třída IV dle NYHA), renální insuficience (odhadovaná clearance kreatininu <30 ml/min) a probíhající antikoagulační léčba. Distribuce mutace u zkoumaných pacientů byla V30M (n=71), L58H (n=15), T60A (n=15), S50R (n=4), F64L (n=4), D38A, S77Y, E89Q a V122I (u všech n=2), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S a I107F (u všech n=1).

Primární cílový parametr, rozdíl v progresi polyneuropatie mezi léčbami, byl měřen pomocí skóre neuropatického postižení plus 7 nervovými testy (NIS+7; *Neuropathy Impairment Score plus 7 nerve tests*). Skóre NIS+7 se pohybují od 0 (žádné neurologické deficity) do 270 bodů (žádná detekovatelná funkce periferních nervů).

Výsledky

Pacienti měli ve výchozím stavu průměrný věk 60,2 roku a průměrné skóre NIS+7 činilo 55,3 jednotek. Celkem 66,9 % pacientů bylo mužského pohlaví a 78,5 % pacientů byli běloši. U 122 ze 130 pacientů (93,8 %) se jednalo o onemocnění FAP stadia 1 nebo 2.

Výchozí charakteristiky, genotypizace TTR a jednotlivé fáze polyneuropatie byly mezi oběma léčebnými skupinami podobné. Téměř třetina (30,8 %) pacientů potřebovala při chůzi podporu a 4 pacienti v každé léčebné skupině byli na invalidním vozíku (3. stadium onemocnění FAP). Výsledné ukazatele se při zařazení do studie mezi jednotlivými skupinami statisticky nelišily.

Celkem 51,5 % pacientů ukončilo léčbu hodnoceným léčivým přípravkem před dokončením dvouletého období léčby (42,2 % pacientů randomizovaných do skupiny s diflunisalem a 60,6 % pacientů randomizovaných do skupiny s placebem). Hlavními důvody pro ukončení léčby byla progresse onemocnění a ortotopická transplantace jater. Z analýzy vyplynulo, že předčasnému ukončení léčby předcházely výrazně horší stav onemocnění. Pacienti, kteří ukončili léčbu po 12 měsících, měli výrazně vyšší 12měsíční skóre NIS+7. Analýza populace se záměrem léčit (ITT) je uvedena níže:

Tabulka 2 Výsledky analýzy dlouhodobých údajů v populaci se záměrem léčit (ITT)

Proměnná	Výchozí hodnota		Průměrný rozdíl po odečtení placeba ve 12. měsíci (95% CI)	Průměrný rozdíl po odečtení placeba ve 24. měsíci (95% CI)
	Diflunisal	Placebo		
NIS+7 (primární cílový parametr)	51,57	59,00	6,4 (1,2; 11,6) p = 0,017	18,0 (9,9; 26,2) p < 0,001

Výsledky při vstupu do studie nebraly v potaz pohlaví, zeměpisnou oblast a závažnost onemocnění.

Většina zkoumaných pacientů (77,7 %) měla jednu ze 3 nejčastějších variant TTR v jednom místě. Existuje nejméně 100 dalších potenciálních mutací na jednom místě spojených s potenciálem vyvolat TTR amyloidózu. Ve studii bylo zastoupeno 19 z nich. Očekává se, že mechanismus účinku diflunisalu bude uplatnitelný na všechny varianty TTR a očekává se, že výsledky studie budou platné bez ohledu na základní mutaci.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Při použití v terapeutických dávkách se diflunisal téměř zcela vstřebává. K maximální plazmatické koncentraci dochází během 2 až 3 hodin. Strava ovlivňuje rychlost absorpce diflunisalu, nikoli však rozsah absorpce.

Distribuce

Míra vazby na proteiny v plazmě je vysoká – přibližně 98–99 % diflunisalu v plazmě je vázáno na proteiny.

Při klinické dávce 250 mg dvakrát denně je ustálené koncentrace diflunisalu v plazmě dosaženo po 4–5 dnech a poločas eliminace diflunisalu v plazmě je 8–10 hodin. Při vyšších opakovaných dávkách diflunisalu podávaných dvakrát denně se čas do ustálených koncentrací diflunisalu a poločas eliminace v plazmě zvyšuje úměrně dávce.

Metabolismus

V lidské plazmě nebyly zjištěny žádné metabolity diflunisalu. Diflunisal se velkou měrou metabolizuje zejména v játrech pomocí konjugčních enzymů fáze 2 a jeho konjugáty byly identifikovány v moči.

Eliminace

U lidí se diflunisal převážně metabolizuje do dvou glukuronidových konjugátů a jednoho sulfátového konjugátu, které jsou rozpustné ve vodě a vylučované močí. Diflunisal je rovněž vylučován v menším množství moči, což je přibližně 5 % podané dávky. Neočekává se, že by na eliminaci diflunisalu měly významný vliv věk, tělesná hmotnost, pohlaví nebo etnický původ.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení karcinogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, přičemž tyto údaje doplňují údaje již uvedené v jiných bodech tohoto souhrnu údajů o přípravku. Na základě dávek / ekvivalentních dávek pro člověka však expozice při hladině bez pozorovaných nežádoucích účinků (NOAEL) v různých studiích byly pouze mírně vyšší, nebo dokonce nižší než expozice u pacientů, kterým byla podávána maximální doporučená dávka u lidí.

Reprodukční a vývojová toxicita

Diflunisal nevykazuje žádné účinky na fertilitu u potkanů, ale bylo prokázáno, že u potkanů prodlužuje dobu březosti. Diflunisal nevykazuje žádné známky vývojové toxicity u myší, potkanů ani makaka jávského. U králíků byla unikátně vyvolána těžká mateřská hemolytická anémie, která měla za následek vývojovou toxicitu u plodů.

Toxicita pro dospívající jedince

Z údajů vyplývá, že diflunisal je toxičtější pro novorozené potkany a psy než pro dospělá zvířata.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza (E 460) (PH 101)
Předbobtnalý škrob (E 1422)

Sodná sůl kroskarmelózy (E 468)
Hydrofobní koloidní oxid křemičitý (E 551)
Magnesium-stearát
Hydroxypropylmethylcelulóza (E 464) 2910 E5/hypromelóza
Makrogol 3350 (E 1521)
Oxid titaničitý (E 171)
Hlinitý lak oranžové žluti (E 110)
Čištěná voda

6.2 Inkompatability

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z HDPE s polypropylenovým dětským bezpečnostním šroubovacím uzávěrem garantujícím neporušenost obalu s vložkou. Velikost balení: 100 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1929/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17/07/2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ / VÝROBCE ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného / výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU
KRABÍČKA A ŠTÍTEK NA LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Attrogy 250 mg potahované tablety
diflunisal

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje 250 mg diflunisalu

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Oranžová žlut' FCF (E 110)

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

potahovaná tableta

100 tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání
Před použitím si přečtete příbalovou informaci.
Další informace jsou uvedeny v příbalové informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Purpose Pharma International AB
114 46 Stockholm
Švédsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/25/1929/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Attrogy [pouze vnější obal]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Attrogy 250 mg potahované tablety diflunisal

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Attrogy a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Attrogy užívat
3. Jak se přípravek Attrogy užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Attrogy uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Attrogy a k čemu se používá

Přípravek Attrogy obsahuje léčivou látku diflunisal.

Přípravek Attrogy se používá u těchto pacientů:

- u dospělých k léčbě familiární transthyretinové amyloidózy s polyneuropatií v 1. stadiu, což je dědičné onemocnění, při němž se v tkáních v těle, a to i v okolí nervů, hromadí vlákna nazývaná amyloidní fibrily. V 1. stadiu onemocnění se u lidí objevují příznaky, jako je brnění, necitlivost nebo slabost, zejména v nohách nebo chodidlech,
- u dospělých k léčbě familiární transthyretinové amyloidózy s polyneuropatií ve 2. stadiu, což je dědičné onemocnění, při němž se v tkáních v těle, a to i v okolí nervů, hromadí vlákna nazývaná amyloidní fibrily. Ve 2. stadiu onemocnění se může u lidí vyskytnout závažnější brnění, necitlivost nebo slabost v rukou a chodidlech, což ztěžuje chůzi nebo provádění každodenních činností.

U pacientů s familiární transthyretinovou amyloidózou je bílkovina zvaná transthyretin vadná a snadno se odbourává. Odbourávaná bílkovina vytváří fibrózní látku označovanou jako amyloidní fibrily, která se hromadí v tkáních a orgánech v těle a brání jejich normálnímu fungování.

Přípravek Attrogy stabilizuje transthyretin tím, že se na něj naváže, díky čemuž se stane stabilním a přestane se rozpadat (odbourávat). Tím se zabrání tomu, aby se z částí abnormálního proteinu vytvářely škodlivé amyloidní fibrily.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Attrogy užívat

Neužívejte přípravek Attrogy

- jestliže jste alergický(á) na diflunisal nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),

- jestliže se u Vás v minulosti po užívání léčivých přípravků obsahujících kyselinu acetylsalicylovou (látku přítomnou v mnoha léčivých přípravcích používaných k úlevě od bolesti a ke snížení horečky) nebo nesteroidních protizánětlivých léků (nesteroidní antirevmatika, NSAID) (např. ibuprofen, naproxen, diklofenak, celekoxib), používaných k léčbě horečky, bolesti a zánětu, projevíly příznaky, jako je akutní astma, vyrážka, rýma nebo otok kůže,
- jestliže máte krvácení do žaludku nebo střev,
- jestliže máte srdeční selhání,
- jestliže máte závažné problémy s ledvinami,
- jestliže máte závažné problémy s játry,
- jestliže jste v posledních třech měsících těhotenství,
- jestliže kojíte.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Attrogy se poraďte se svým lékařem,

- jestliže užíváte NSAID (např. ibuprofen, naproxen, diklofenak nebo celekoxib), zejména pokud jste starší 65 let, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento přípravek užívat,
- jestliže máte nebo jste měl(a) vředy v žaludku nebo tenkém střevu,
- jestliže jste v minulosti měl(a) problémy se srdcem nebo krevním oběhem, jako je vysoký krevní tlak; jestliže Vaše srdce nepumpuje krev tak, jak by mělo, což vyvolává dušnost, únavu a otoky kotníků; jestliže máte onemocnění srdce způsobené zúžením nebo ucpáním krevních cév zásobujících srdeční sval, snížený průtok krve v tepnách nohou a paží, či onemocnění krevních cév zásobujících mozek,
- jestliže máte zvýšené hladiny lipidů (např. cholesterolu) v krvi, jestliže jste kuřák a/nebo jestliže máte typ elektrické abnormality srdce zvané „syndrom dlouhého QT intervalu“,
- jestliže Vaše ledviny mají sníženou funkci nebo pokud trpíte diabetem (cukrovkou), neboť existuje riziko vzniku problémů s ledvinami v případě dehydratace. Ze stejného důvodu se před užitím přípravku obraťte na lékaře, jestliže jste nepil(a) tekutiny nebo jste ztratil(a) tekutiny v důsledku neustálého zvracení nebo průjmu,
- jestliže Vaše srdce nebo játra mají sníženou funkci nebo vykazují abnormální výsledky testů jaterních funkcí, máte problémy se srážením krve nebo jestliže užíváte léky na ředění krve,
- jestliže máte známky nebo příznaky infekce,
- jestliže máte problémy s očima nebo se u Vás objeví jakékoli nové problémy s očima, neboť se doporučuje kontrola zraku,
- jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) astma nebo dýchací potíže.

Děti a dospívající

Přípravek Attrogy není určen k použití u dětí ani dospívajících mladších 18 let, neboť nemají příznaky familiární transthyretinové amyloidózy.

Další léčivé přípravky a přípravek Attrogy

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Je to zvláště důležité, pokud užíváte kterýkoli z těchto léků:

- antacida obsahující hydroxid hlinitý (používají se při pálení žáhy). Pokud užíváte antacida, je třeba mezi užitím přípravku Attrogy a antacid dodržet odstup 2 hodin.
- acetazolamid (používaný při léčbě glaukomu),
- methotrexát (používaný k léčbě nádorových onemocnění a revmatismu),
- warfarin a jiná perorální antikoagulantia a antiagregancia (používané k prevenci tvorby krevních sraženin),
- kyselina acetylsalicylová (látku přítomná v mnoha léčivých přípravcích používaných k úlevě od bolesti a ke snížení horečky),
- indometacin a jiné NSAID (používané ke zmírnění horečky, bolesti a zánětu),
- cyklosporin a takrolimus (používané k prevenci odmítnutí transplantovaných orgánů),
- léčivé přípravky používané k léčbě vysokého krevního tlaku nebo arytmií,
- diuretika, např. hydrochlorothiazid, furosemid, amilorid (používané při zadržování tekutin),

- lithium (používané k léčbě bipolární poruchy),
- kortikosteroidy (používané k léčbě zánětu),
- selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu běžně známé jako SSRI (používané k léčbě deprese).

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství

Během prvních 6 měsíců těhotenství se přípravek Attrogy nemá užívat, pokud to není nezbytně nutné a nedoporučí Vám to lékař. **Neužívejte** přípravek Attrogy, pokud jste v posledních 3 měsících těhotenství.

Tento léčivý přípravek by mohl poškodit Vaše nenarozené dítě nebo způsobit problémy při porodu. Může u Vašeho nenarozeného dítěte způsobit problémy s ledvinami a srdcem. Může u Vás a Vašeho dítěte ovlivnit sklon ke krvácení a může oddálit nebo prodloužit porod.

Pokud tento léčivý přípravek užíváte od 20. týdne těhotenství po dobu delší než několik dní, lékař doporučí další sledování. Důvodem je, že přípravek Attrogy může Vašemu nenarozenému dítěti způsobit problémy s ledvinami, což může vést ke snížení hladiny plodové vody obklopující dítě v děloze (oligohydramnion), nebo ke zúžení krevní tepny (ductus arteriosus) v srdci dítěte. Tento léčivý přípravek musíte přestat užívat před 28. týdnem těhotenství.

Kojení

Neužívejte přípravek Attrogy, pokud kojíte. Léčivá látka přípravku Attrogy, diflunisal, přechází do mateřského mléka.

Plodnost

Užívání přípravku Attrogy může u žen snížit plodnost a nedoporučuje se u žen, které se snaží otěhotnět.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by tento léčivý přípravek měl vliv na Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Attrogy obsahuje oranžovou žlut' FCF (E 110)

Může způsobit alergické reakce.

Přípravek Attrogy obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Attrogy užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Doporučená dávka je jedna 250mg tableta užívaná dvakrát denně.

Doporučuje se tablety polykat celé. Vzhledem k možné hořké chuti se nedoporučuje tablety drtit nebo žvýkat. Tablety pokud možno užívejte společně s jídlem, abyste snížil(a) riziko nežádoucích účinků na žaludek a střeva. Pokud užíváte antacida, před užitím tablet přípravku Attrogy vyčkejte 2 hodiny.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Attrogy, než jste měl(a)

Okamžitě se obraťte na svého lékaře nebo lékárníka a požádejte o radu.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Attrogy

Pokud jste vynechal(a) dávku, vyčkejte do času pro podání další dávky. Poté užíjte tabletu jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou tabletu.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, přestaňte přípravek Attrogy užívat a okamžitě kontaktujte svého lékaře.

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- otok obličeje, rtů, jazyka, hrdla, paží nebo nohou. Může se jednat o příznaky angioedému (náhlého otoku, který je často způsoben alergickou reakcí),
- rozsáhlá závažná vyrážka s olupováním kůže, která může být provázena horečkou, příznaky podobnými chřipce, puchýři v ústech, očích a/nebo na genitáliích. Může se jednat o příznaky život ohrožující reakce známé jako Stevensův-Johnsonův syndrom.

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- známky krvácení ve střevech, jako je například přítomnost krve ve stolici, černá dehtovitá stolice, zvracení krve nebo tmavých částic, které vypadají jako kávová sedlina.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 osobu z 10)

- zažívací potíže nebo pálení žáhy (dyspepsie).

Časté (mohou postihnout až 1 osobu z 10):

- virová infekce žaludku,
- bolest žaludku a střev (gastrointestinální bolest),
- průjem,
- pocit na zvracení (nauzea),
- zvracení
- zácpa,
- plynatost (nadýmání),
- trhlina (perforace) v žaludku nebo střevech,
- krvácení do žaludku nebo střev,
- zpětný tok žaludečního obsahu (žaludeční kyseliny) do jícnu (gastroezofageální refluxní choroba),
- pocit plnosti po konzumaci malého množství potravy (časná sytost),
- bolest hlavy,
- závrať,
- vysoký nitrooční tlak (oční hypertenze),
- potíže se spánkem (nespavost),
- únava,

- pocit ospalosti (somnia),
- vyrážka,
- pocení,
- zvonění v uších (tinnitus),
- selhání ledvin,
- srdeční selhání,
- bolest na hrudi,
- zánět kůže (dermatitida),
- zarudnutí kůže (erytém),
- vysoký krevní tlak (hypertenze),
- zadržování tekutin (edém),
- pokles podílu červených krvinek (pokles hematokritu),
- skrytá krev ve stolici (pozitivní okultní krvácení),
- abnormálně vysoká hladina bílkovin v moči (proteinurie).

Méně časté (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- náhlá, těžká alergická reakce s nadměrnou kontrakcí (stahem) svalů dýchacích cest způsobující potíže s dýcháním (akutní anafylaktická reakce s bronchospazmem),
- zadržování tekutin v okolí srdce (angioedém),
- horečka, zimnice, bolest svalů nebo kloubů, abnormální testy zaměřené na funkci jater nebo ledvin, abnormální krevní testy, kožní vyrážky nebo zežloutnutí kůže (syndrom přecitlivělosti),
- žaludeční vřed nebo vřed v tenkém střevě (peptický vřed),
- ztráta chuti k jídlu,
- zánět žaludeční sliznice (gastritida),
- zvracení krve (hematemeza),
- zánět drobných krevních cév v důsledku alergických reakcí (hypersenzitivní vaskulitida),
- život ohrožující reakce s účinky podobnými chřipce a tvorbou puchýřů na kůži, v ústech, očích a genitáliích (toxická epidermální nekrolýza),
- kožní reakce způsobující červené skvrny nebo fleky na kůži, které mohou vypadat jako terč (nebo střed terče) s tmavě červeným středem, který je obklopen kruhy světlejší červené barvy (erythema multiforme),
- závažné kožní onemocnění, které způsobuje rozsáhlé olupování a oddělování svrchních vrstev kůže, provázené horečkou (exfoliativní dermatitida), zánět úst a rtů (ulcerózní stomatitida),
- zánět ústní sliznice (stomatitida),
- citlivost na světlo (fotosenzitivita),
- svědění (pruritus),
- suchost vlhkých povrchů těla, např. sliznice dutiny ústní,
- zánět v okolí ledvinových kanálků (intersticiální nefritida),
- zežloutnutí kůže a očí (žloutenka), někdy v kombinaci s horečkou,
- snížený odtok žluči z jater v důsledku ucpání (cholestáza),
- abnormální funkce jater,
- zánět jater (hepatitida),
- zhoršení zánětu tlustého střeva (zhoršení kolitidy),
- zhoršení Crohnovy choroby,
- brnění nebo pocit píchání na kůži, kopřivka (urtikarie),
- bolestivé močení (dysurie),
- ledvinové potíže (porucha funkce ledvin),
- kombinace příznaků zahrnujících otok, vysoký krevní tlak a snížený výdej moči v důsledku zánětu filtračních jednotek v ledvinách (nefrotický syndrom),
- krev v moči (hematurie),
- černá dehtovitá stolice (meléna),
- pocit slabosti (astenie),
- palpitace (bušení srdce),

- mdloby (synkopa),
- pocit točení hlavy (závrať),
- točení hlavy,
- dušnost (dyspnoe),
- pocit nervozity,
- deprese,
- halucinace,
- zmatenost,
- přechodné poruchy zraku včetně rozmazaného vidění,
- svalové křeče,
- brnění a mravenčení (parestezie),
- nízké hladiny krevních destiček, což jsou složky, které napomáhají srážení krve (trombocytopenie),
- nízké hladiny neutrofilů, což je typ bílých krvinek (neutropenie),
- velmi nízké hladiny určitého typu bílých krvinek zvaných granulocyty, které jsou důležité pro boj s infekcí (agranulocytóza),
- stav, při kterém kostní dřeň přestává vytvářet nové krvinky (aplastická anémie),
- nadměrný rozpad červených krvinek (hemolytická anémie).

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 osobu z 10 000)

- rýma (rinitida),
- astma,
- zvýšené hladiny jaterních enzymů (aminotransferáz) zaznamenané v krevních testech,
- zánět drobných krevních cév v důsledku alergie (alergická vaskulitida).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Attrogy uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Attrogy obsahuje

- Léčivou látkou je diflunisal. Jedna tableta obsahuje 250 mg diflunisalu.
- Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza (E 460), předbobtnalý škrob (E 1422), sodná sůl kroskarmelózy (E 468), hydrofobní koloidní oxid křemičitý (E 551), magnesium-stearát,

hydroxypropylmethylcelulóza (E 464), makrogol 3350 (E 1521), oxid titaničitý (E 171), oranžová žluť FCF (E 110), čištěná voda.

Tento léčivý přípravek obsahuje oranžovou žluť FCF (E 110), viz bod 2.

Jak přípravek Attrogy vypadá a co obsahuje toto balení

Tento léčivý přípravek je světle oranžová, bikonvexní potahovaná tableta v plastové lahvičce s plastovým šroubovacím uzávěrem. Je k dispozici v baleních obsahujících 100 tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci

Purpose Pharma International AB

Grev Turegatan 13b

114 46 Stockholm

Švédsko

e-mail: regulatory@purposepharma.com

Výrobce

SkyePharma Production S.A.S

Zone Industrielle Chesnes Ouest

55 Rue Du Montmurier

38070 St-Quentin-Fallavier

Francie

Tato příbalová informace byla naposledy revidována MM/RRRR.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.