

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Attrogy 250 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 250 mg diflunisal.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 60 mikrogram Sunset Yellow (E110).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet (tablet).

Lys orange, kapselformet, bikonveks filmovertrukken tablet med "D250" præget på den ene side og glat på den anden side. Tabletten er 6,35 mm bred og 14,29 mm lang.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Attrogy er indiceret til behandling af arvet transthyretin-medieret amyloidose (hATTR-amyloidose) hos voksne patienter med polyneuropati i stadium 1 eller 2.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis af diflunisal er én 250 mg tablet to gange dagligt. Tabletterne bør fortrinsvis indtages sammen med mad for at reducere risikoen for gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Ældre

Diflunisal bør anvendes med forsigtighed hos ældre patienter, da de er mere tilbøjelige til at få bivirkninger. Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (≥ 65 år) i fravær af svær nedsat nyre- eller leverfunktion (se nedenfor samt pkt. 4.3 og 4.4). Behandlingen bør evalueres regelmæssigt, og diflunisal bør seponeres, hvis der ikke ses nogen effekt, eller der opstår intolerans.

Nyreinsufficiens

Da diflunisal og dets primære metabolitter udskilles hovedsageligt via nyrerne, forlænges dets halveringstid hos patienter med nedsat nyrefunktion. Diflunisal er kontraindiceret hos patienter med nyreinsufficiens ($\text{GFR} \leq 30 \text{ ml/min}$) (se pkt. 4.3 og 4.4). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat nyreinsufficiens.

Leverinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let til moderat leverinsufficiens (Child-Pugh A eller B). Diflunisal er kontraindiceret hos patienter med svær leverinsufficiens (Child-Pugh C; se pkt. 4.3).

Pædiatrisk population

Der er ingen relevant anvendelse af diflunisal i den pædiatriske population i indikationen hATTR-amyloidose.

Administration

Tabletterne bør synkes hele – ikke knuses eller tygges – på grund af den bitre smag. Patienter, der tager antacida, bør vente 2 timer mellem indtagelse af diflunisal og antacida.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Tidligere akutte astmaanfald, urticaria, rhinitis eller angioødem udløst af acetylsalicylsyre eller andre NSAID'er på grund af risikoen for krydsreaktion.

Aktiv gastrointestinal blødning.

Svær hjerteinsufficiens (se pkt. 4.4).

Svær nyreinsufficiens (GFR $\leq$ 30 ml/min) (se pkt. 4.4).

Svær leverinsufficiens (Child-Pugh C; se pkt. 4.4).

Anvendelse i tredje trimester af graviditeten og under amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Patienter i langtidsbehandling med NSAID'er, herunder diflunisal, skal regelmæssigt undersøges af lægen for monitorering af mulige bivirkninger. Ældre patienter er særligt disponerede for bivirkninger med NSAID'er, især gastrointestinal blødning og perforation, som kan være fatale. Langtidsbehandling med NSAID'er bør undgås hos disse patienter. Ved behov for fortsat behandling anbefales tæt monitorering.

Samtidig anvendelse af andre NSAID'er, herunder specifikke cyklooxygenase-2-hæmmere (COX-2-hæmmere), bør undgås (se pkt. 4.5).

Gastrointestinale bivirkninger

Diflunisal bør anvendes med forsigtighed hos patienter med tidligere gastrointestinal blødning eller ulcus sygdom. Ved aktivt ulcus pepticum bør behandlingen kun indledes, hvis de potentielle fordele opvejer risiciene.

Gastrointestinal blødning, ulceration eller perforation – også fatale – er rapporteret med alle NSAID'er på ethvert tidspunkt i behandlingen, med eller uden advarselssymptomer eller tidligere tilfælde af alvorlige gastrointestinale hændelser. Ved høj risiko for gastrointestinale bivirkninger bør nøje monitorering og profylaktisk standardbehandling, såsom protonpumpehæmmere, overvejes for at mindske risikoen for gastrointestinale bivirkninger forårsaget af NSAID'er.

Hvis gastrointestinal blødning eller ulceration opstår, bør diflunisal seponeres.

Renale bivirkninger

Der er rapporteret om akut interstitiel nefritis med hæmaturi, proteinuri og i sjældne tilfælde nefrotisk syndrom hos patienter i behandling med diflunisal.

NSAID'er kan udløse klinisk tydelig nyredekomensation hos patienter med nedsat renal blodgennemstrømning, hvor prostaglandiner er nødvendige for perfusion. Risikopatienter omfatter personer med nedsat nyre- eller leverfunktion, diabetes mellitus, høj alder, ekstracellulær volumendepletion, kongestiv hjerterinsufficiens, sepsis eller samtidig behandling med nefrotoksiske lægemidler. Et NSAID bør gives med forsigtighed, og nøje monitorering af nyrefunktionen anbefales hos alle patienter, der kan have en let eller moderat nedsat nyrereserve. Indstilling af NSAID-behandling efterfølges normalt af restitution til forbehandlingstilstanden. Diflunisal er ikke blevet undersøgt hos patienter med ATTR-amyloidose med svær nyreinsufficiens eller terminal nyresygdom og må ikke anvendes hos disse patienter (se pkt. 4.3).

Da diflunisal og dets primære konjugerede metabolitter hovedsageligt udskilles via nyrerne, bør patienter med væsentligt nedsat nyrefunktion monitoreres nøje.

Kardiovaskulære og cerebrovaskulære bivirkninger

Der er behov for passende monitorering og rådgivning hos patienter med tidligere hypertension og/eller let til moderat kongestiv hjerterinsufficiens, da væskeretention og ødem er rapporteret i forbindelse med NSAID-behandling.

Kliniske forsøg og epidemiologiske data tyder på, at brugen af visse NSAID'er (navnlig ved høje doser og ved langvarig behandling) kan være forbundet med en let øget risiko for arterielle trombotiske hændelser (f.eks. myokardieinfarkt eller apopleksi). Der foreligger ikke tilstrækkelige data for diflunisal til at udelukke en tilsvarende risiko.

Behandling med diflunisal bør overvejes nøje hos patienter med ukontrolleret hypertension, kongestiv hjerterinsufficiens, manifesteret iskæmisk hjertesygdom, perifer arteriesygdom og/eller cerebrovaskulær sygdom samt ved længerevarende behandling af patienter med risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom (f.eks. hypertension, hyperlipidæmi, diabetes mellitus, rygning, forlænget QTc-interval).

Infektioner

Diflunisal bør anvendes med forsigtighed i tilfælde af aktiv infektion, da det kan maskere de sædvanlige tegn og symptomer på infektion.

Trombocytfunktion

Diflunisal hæmmer trombocytfunktionen. Patienter, der tager diflunisal, og som kan blive negativt påvirket af ændringer i trombocytfunktionen, f.eks. patienter med koagulationsforstyrrelser eller patienter, der tager antikoagulantia, bør monitoreres nøje.

Okulære bivirkninger

På grund af rapporter om øjenbivirkninger med NSAID'er, som anført i pkt. 4.8, anbefales det, at patienter, der udvikler øjensymptomer under behandling med diflunisal, får foretaget oftalmologiske vurderinger.

NSAID-eksacerberet respiratorisk sygdom

Diflunisal bør anvendes med forsigtighed hos patienter, der lider af eller tidligere har haft bronkial astma. Der er rapporteret tilfælde, hvor NSAID'er har udløst bronkospasmer hos nogle patienter.

Hepatiske bivirkninger

Patienter i behandling med diflunisal, som udviser tegn eller symptomer på leversygdom, eller hos hvem der ses unormale levertal, bør undersøges for tegn på mere alvorlige virkninger på

leverfunktionen. Hvis de unormale levertal fortsætter eller forværres, hvis der ses tegn eller symptomer på leversygdom, eller hvis der opstår systemiske manifestationer såsom eosinofili eller udslæt, bør diflunisal seponeres.

Hjælpstoffer

Attrogy indeholder farvestoffet Sunset Yellow Aluminium Lake (E110), der kan give allergiske reaktioner.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Følgende kombinationer med diflunisal bør undgås:

Acetazolamid

Caserapporter tyder på øget risiko for metabolisk acidose ved samtidig anvendelse af acetazolamid og salicylsyrederivater. Eksperimentelle studier viser, at salicylsyrederivater, såsom diflunisal, øger den frie farmakologisk aktive koncentration af acetazolamid.

Antikoagulantia

NSAID'er hæmmer trombocyttaggregation og kan forlænge blødningstiden hos visse patienter. Patienter i behandling med diflunisal og med eksisterende koagulationsforstyrrelser eller i samtidig behandling med antikoagulantia bør monitoreres nøje. Dette gælder for alle typer antikoagulantia, herunder vitamin K-antagonister (f.eks. warfarin), hepariner og direkte orale antikoagulantia (DOAK'er, f.eks. rivaroxaban). Dosisjustering af orale antikoagulantia kan være nødvendig.

Indometacin

Diflunisal nedsætter den renale clearance og glukuronidering af indometacin, hvilket fører til en betydelig forøgelse af plasmakoncentrationerne af indometacin.

Methotrexat

Diflunisal kan forårsage nedsat nyrefunktion og derved nedsat udskillelse af methotrexat. Diflunisal kan også konkurrere om de lægemiddeltransportører, der er ansvarlige for udskillelsen af methotrexat (f.eks. OAT1 og OAT3).

Andre NSAID'er og acetylsalicylsyre

Samtidig anvendelse af diflunisal og andre NSAID'er (herunder selektive COX-2-hæmmere) frarådes på grund af øget risiko for gastrointestinal toksicitet.

Kortikosteroider

Risikoen for gastrointestinal blødning og ulceration er øget ved samtidig anvendelse af NSAID'er og kortikosteroider.

Tacrolimus

Samtidig anvendelse af NSAID'er og tacrolimus kan muligvis øge risikoen for nefrotoksicitet.

Trombocytfunktionshæmmere og selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI'er).

Øget risiko for gastrointestinal blødning er observeret ved samtidig anvendelse af NSAID'er og disse lægemidler.

Kombinationer, der kræver særlig forsigtighed eller dosisjustering:

Antacida

Samtidig administration af aluminiumhydroxid nedsætter absorptionen af diflunisal. Lægemidlerne bør indtages med mindst 2 timers mellemrum.

Ciclosporin

NSAID'er kan øge ciclosporin-induceret toksicitet, muligvis ved hæmning af renal prostacyklin-syntese. Samtidig brug kræver forsigtighed og monitorering af nyrefunktionen.

Antihypertensiva

NSAID'er kan nedsætte den antihypertensive effekt af visse lægemidler, herunder ACE-hæmmere, betablokkere og diuretika. Forsigtighed tilrådes ved samtidig anvendelse af NSAID'er og antihypertensiva.

Hjerteglykosider

Samtidig brug af acetylsalicylsyre, indometacin og andre NSAID'er er forbundet med øget serumkoncentration af digoxin. Ved indledning eller ophør af samtidig behandling med digoxin og NSAID bør serumdigoxin monitoreres nøje.

Diuretika

NSAID'er kan nedsætte effekten af diuretika, og diuretika kan øge risikoen for NSAID-induceret nefrotoksicitet.

Lithium

Samtidig anvendelse af indometacin og lithium medfører klinisk relevant stigning i plasmakoncentrationerne af lithium og nedsat renal clearance hos psykiatriske patienter og normale forsøgspersoner med *steady state*-plasmakoncentration af lithium. Denne virkning er blevet tilskrevet hæmning af prostaglandinsyntese, og en lignende effekt kan forventes med andre NSAID'er. Som følge heraf bør patienten monitoreres nøje for tegn på lithiumtoksicitet, når et NSAID og lithium gives samtidigt. Derudover bør hyppigheden af monitoreringen af serumkoncentration af lithium øges ved påbegyndelse af en sådan kombinationsbehandling.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Fra 20. graviditetsuge og frem kan anvendelse af diflunisal medføre oligohydramniose som følge af nedsat føtal nyrefunktion. Dette kan forekomme kort efter behandlingsstart og er normalt reversibelt ved seponering. Der er desuden rapporteret om ductus arteriosus-konstriktion efter behandling i andet trimester, hvilket i de fleste tilfælde forsvandt efter behandlingsophør. Diflunisal bør derfor ikke anvendes i første og andet trimester, medmindre det er strengt nødvendigt. Hvis behandling med diflunisal er nødvendig, bør der udføres prænatal monitorering for oligohydramniose og ductus arteriosus-konstriktion fra graviditetsuge 20 og frem til uge 28 (tredje trimester), hvorefter behandling med diflunisal er kontraindiceret. Diflunisal skal seponeres, hvis der konstateres oligohydramniose eller ductus arteriosus-konstriktion.

Alle prostaglandinsyntesehæmmere kan i tredje trimester af graviditeten eksponere fosteret for:

- kardiopulmonal toksicitet (for tidlig konstriktion/lukning af ductus arteriosus og pulmonal hypertension)
- nyreinsufficiens (jf. ovenfor)

samt moderen og det nyfødte barn for:

- mulig forlænget blødningstid grundet antiaggregatorisk virkning, selv ved meget lave doser

- hæmning af uteruskontraktioner med risiko for forsinket eller langvarig fødsel.

Diflunisal er derfor kontraindiceret i tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.3).

Amning

Diflunisal udskilles i human mælk i et omfang, der kan påvirke nyfødte/spæde brystbørn. Diflunisal er kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Anvendelse af diflunisal kan nedsætte kvinders fertilitet og frarådes hos kvinder, der forsøger at blive gravide. Seponering af diflunisal bør overvejes hos kvinder med fertilitetsproblemer eller under udredning for infertilitet.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Diflunisal forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner eller kun at påvirke den i ubetydelig grad.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige og klinisk væsentlige bivirkninger ved diflunisal er gastrointestinale.

Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er anført nedenfor efter systemorganklasse (SOC) og frekvenskategori i henhold til MedDRA. Frekvenskategorierne er defineret således: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 1 Oversigt over bivirkninger

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden
Infektioner og parasitære sygdomme		Viral gastroenteritis		
Blod og lymfesystem			Trombocytopeni, neutropeni, agranulocytose, aplastisk anæmi, hæmolytisk anæmi	
Immunsystemet			Akut anafylaktisk reaktion med bronkospasme, angioødem, leukocytoklastisk vaskulitis, overfølsomhedssyndrom	
Psykkiske forstyrrelser			Depression, hallucinationer, nervøsitet, forvirring	

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Meget sjælden
Nervesystemet		Hovedpine, svimmelhed, somnolens, insomni	Vertigo, svimmelhed, paræstesi	
Øjne		Okulær hypertension	Forbigående visuelle forstyrrelser, herunder sløret syn	
Øre og labyrint		Tinnitus		
Hjerte		Hjerteinsufficiens	Palpitationer, synkope	
Vaskulære sygdomme		Hypertension		Allergisk vaskulitis
Luftveje, thorax og mediastinum			Dyspnø	Rhinitis, astma
Mave-tarm-kanalen	Dyspepsi	Gastrointestinale smerter, diarré, kvalme, opkastning, forstoppelse, flatulens, gastrointestinal perforation og blødning, gastroøsofageal reflukssygdom	Ulcus pepticum, anoreksi, gastritis, hæmatemese, melæna, ulcerativ stomatitis, eksacerbation af colitis og Crohns sygdom	
Lever og galdeveje			Gulsot nogle gange med feber, kolestase, unormal leverfunktion, hepatitis	Forhøjede transaminaser
Hud og subkutane væv		Udslæt, svedtendens, dermatitis, erytem	Pruritus, tørre slimhinder, stomatitis, fotosensibilitet, urticaria, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, eksfoliativ dermatitis	
Knogler, led, muskler og bindevæv			Muskelkramper	
Nyrer og urinveje		Nyresvigt, proteinuri	Dysuri, nyreinsufficiens, interstitiel nefritis, hæmaturi, nefritisk syndrom	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed, ødem, perifert ødem, brystsmerter, tidlig mæthedsfølelse,	Asteni, tab af appetit	
Undersøgelser		Positiv fækal okkult blodtest, hæmatokrit nedsat		

Der er rapporteret om et tilsyneladende overfølsomhedssyndrom hos nogle få patienter, der er behandlet med diflunisal. Dette syndrom manifesterer sig med følgende symptomer: feber, kulderystelser, hudreaktioner af forskellig sværhedsgrad, ændringer i leverfunktionen, gulsot, leukopeni, trombocytopeni, eosinofili, dissemineret intravaskulær koagulation, nyreinsufficiens, adenitis, artralgi, myalgi, arthritis, anoreksi, desorientering.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

De mest almindelige tegn og symptomer ved overdosering er døsighed, svimmelhed, opkastning, kvalme, smerter i epigastriet, gastrointestinal blødning, diarré, hyperventilation, takykardi, svedtendens, tinnitus, desorientering, stupor, excitation og koma. Nedsat urinproduktion og kardiorespiratorisk stop er også rapporteret. Den laveste dosis af diflunisal alene, hvor der er rapporteret om dødsfald, var 15 g. Der er også rapporteret om dødsfald efter en blandet overdosering, der omfattede 7,5 g diflunisal.

I tilfælde af nylig overdosering bør maven tømmes ved at fremkalde opkastning eller ved maveskyllning. Patienten bør observeres nøje og gives symptomatisk og understøttende behandling. For at lette udskillelsen af lægemidlet med urinen skal nyrefunktionen forsøges opretholdt. På grund af den høje grad af proteinbinding anbefales hæmodialyse ikke. Monitorér nyre- og leverfunktion samt patientens kliniske tilstand. Krampeanfald bør behandles med antiepileptika.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Salicylsyre og derivater heraf.
ATC-kode: NO2BA11

Virkningsmekanisme

Diflunisal er en potent stabilisator af tetramert transthyretin (TTR), som effektivt stabiliserer tetrameret og forhindrer dissociation til TTR-monomerer, der er ansvarlige for amyloidosepatologi.

Klinisk virkning og sikkerhed

Metode

Effekten og sikkerheden ved diflunisal blev undersøgt i et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret klinisk forsøg. I alt 130 patienter (N=130) blev randomiseret i forholdet 1:1 til at modtage enten 250 mg diflunisal to gange dagligt (N=64) eller tilsvarende placebo (N=66) i 2 år. Patienterne var mellem 18 og 75 år gamle, havde biopsiverificeret amyloiddeponering, påvist TTR-mutationsbærerskab, kliniske tegn på perifer eller autonom neuropati og tilbragte rutinemæssigt mere end 50 % af deres vågne tid uden for seng eller stol (ECOG performance status <3). Udelukkelseskriterier omfattede andre årsager til sensorimotorisk polyneuropati, forventet overlevelse <2 år, tidligere levertransplantation, svær kongestiv hjerteinsufficiens (NYHA-klasse IV), nyreinsufficiens (estimeret kreatininclearance <30 ml/min) og igangværende antikoagulationsbehandling. Mutationsfordelingen blandt de inkluderede patienter var som følger: V30M (n=71), L58H (n=15), T60A (n=15), S50R (n=4), F64L (n=4), D38A, S77Y, E89Q og V122I (n=2 hver), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S og I107F (n=1 hver).

Det primære endepunkt, forskellen i polyneuropatiproggression mellem behandlingsgrupperne, blev målt ved hjælp af *Neuropathy Impairment Score plus 7 nerve tests* (NIS+7). NIS+7-score går fra 0 (ingen neurologiske fund) til 270 point (ingen målbar perifer nervefunktion).

Resultater

Patienterne havde en gennemsnitsalder på 60,2 år og en gennemsnitlig NIS+7-score på 55,3 ved baseline. 66,9 % af patienterne var mænd, og 78,5 % var hvide. 122 ud af 130 patienter (93,8 %) havde FAP-stadium 1 eller 2 sygdom.

Baselinekarakteristika, TTR-genotype og polyneuropati stadium var sammenlignelige mellem behandlingsgrupperne. Næsten en tredjedel af patienterne (30,8 %) havde behov for ganghjælpemidler, og 4 patienter i hver gruppe var kørestolsbrugere (FAP-stadium 3).

Effektparametrene adskilte sig ikke statistisk signifikant mellem grupperne ved inklusion.

51,5 % af patienterne afbrød forsøgsbehandlingen før afslutningen af 2-årsperioden (42,2 % i diflunisalgruppen og 60,6 % i placebogruppen). Sygdomsprogression og ortotopisk levertransplantation var de hyppigste årsager til frafald. Analysen viste, at frafald var forudgået af klinisk forværret sygdomstilstand. Patienter, der udgik efter 12 måneder, havde signifikant højere NIS+7-score ved 12 måneder. ITT-analysen er præsenteret i nedenstående tabel:

Tabel 2 Resultater af longitudinel analyse i ITT-populationen

Variabel	Baseline-score		Gennemsnitlig forskel efter fratrækning af placebo i måned 12 (95 % KI)	Gennemsnitlig forskel efter fratrækning af placebo i måned 24 (95 % KI)
	Diflunisal	Placebo		
NIS+7 (primært endepunkt)	51,57	59,00	6,4 (1,2; 11,6) p=0,017	18,0 (9,9; 26,2) p<0,001

Resultaterne var uafhængige af køn, geografisk oprindelse og sygdommens sværhedsgrad ved inklusion.

Størstedelen af de inkluderede patienter (77,7 %) havde en af de tre hyppigst forekommende TTR-mutationer. Der kendes mindst 100 andre mulige enkeltmutationer, der kan forårsage TTR-amyloidose. 19 af disse mutationer var repræsenteret i forsøget. Virkningsmekanismen for diflunisal forventes at være relevant for alle TTR-varianter, og forsøgets resultater anses for at være gyldige uafhængigt af den underliggende mutation.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Diflunisal absorberes næsten fuldstændigt ved terapeutiske doser. Maksimal plasmakoncentrationer opnås inden for 2 til 3 timer. Mad påvirker absorptionshastigheden af diflunisal, men ikke absorptionsgraden.

Fordeling

Graden af plasmaproteinbinding er høj; cirka 98-99 % af diflunisal i plasma er bundet til proteiner.

Ved en klinisk dosis på 250 mg to gange dagligt opnås *steady state*-plasmakoncentrationer af diflunisal efter 4-5 dage, og plasmahalveringstiden er 8-10 timer. Ved højere gentagne doser to gange dagligt forlænges tiden til *steady state* og plasmahalveringstiden proportionalt med dosis.

Biotransformation

Ingen metabolitter af diflunisal er identificeret i humant plasma. Diflunisal metaboliseres i vid udstrækning, hovedsageligt i leveren, af fase 2-konjugeringsenzymmer, og dets konjugater er identificeret i urinen.

Elimination

Hos mennesker metaboliseres diflunisal hovedsageligt til to glucuronidkonjugater og ét sulfatkonjugat, som er vandopløselige og udskilles i urinen. Diflunisal udskilles også i mindre mængder i urinen – cirka 5 % af den administrerede dosis. Alder, vægt, køn og etnicitet forventes ikke at have nogen væsentlig indflydelse på eliminationen af diflunisal.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker på baggrund af konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, gentoksicitet og karcinogent potentiale, ud over hvad der allerede er nævnt i andre afsnit af dette produktresumé. Dog var eksponeringen ved de højeste doser uden observerede skadelige virkninger (NOAEL) i de forskellige studier kun lidt højere end – eller endda lavere end – den eksponering, der ses hos patienter, som får den maksimalt anbefalede humane dosis.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Diflunisal har ikke vist nogen påvirkning af fertiliteten hos rotter, men har øget drægtighedsperiodens længde hos rotter. Diflunisal har ikke vist tegn på udviklingstoksicitet hos mus, rotter eller cynomolgus-aber. Hos kaniner har diflunisal imidlertid unikt induceret svær hæmolytisk anæmi hos moderdyret, hvilket resulterede i udviklingstoksicitet hos fostrene.

Juvenil toksicitet

Data tyder på, at diflunisal er mere toksisk for neonatale rotter og hunde end for voksne dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mikrokrystallinsk cellulose (E460) (PH 101)
Prægelatineret stivelse (E1422)
Croscarmellosematrium (E468)
Hydrofob kolloid silica (E551)
Magnesiumstearat
Hydroxypropylmethylcellulose (E464) 2910 E5/hypromellose
Macrogol 3350 (E1521)
Titandioxid (E171)
Sunset Yellow Aluminium Lake (E110)
Renset vand

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

HDPE-flaske med børnesikret, manipulationssikkert skruelåg af polypropylen med forsegling.
Pakningsstørrelse: 100 filmovertrukne tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1929/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <https://laegemiddelstyrelsen.dk/>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) af det (de) biologisk aktive stof(fer)

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-listen), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP'en.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

MÆRKNING AF ÆSKE OG FLASKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Attrogy 250 mg filmovertrukne tabletter
diflunisal

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder 250 mg diflunisal

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Sunset Yellow FCF (E 110)

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Filmovertrukket tablet

100 tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse
Læs indlægssedlen inden brug.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Purpose Pharma International AB
114 46 Stockholm
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1929/0001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Attrogy [kun ydre emballage]

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Attrogy 250 mg filmovertukne tabletter diflunisal

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Attrogy
3. Sådan skal du bruge Attrogy
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Attrogy indeholder det aktive stof diflunisal.

Attrogy anvendes hos:

- voksne til behandling af stadium 1 af familiær transthyretin-amyloidose med polyneuropati, en arvelig sygdom, hvor fibre kaldet amyloidfibriller ophobes i væv forskellige steder i kroppen – blandt andet omkring nerverne. Ved stadium 1 oplever man typisk symptomer som prikken, følelsesløshed eller svaghed – især i ben eller fødder
- voksne til behandling af stadium 2 af familiær transthyretin-amyloidose med polyneuropati, en arvelig sygdom, hvor fibre kaldet amyloidfibriller ophobes i væv forskellige steder i kroppen – blandt andet omkring nerverne. Ved stadium 2 kan symptomerne med prikken, følelsesløshed eller svaghed blive mere udtalte og også ramme hænderne. Det kan gøre det sværere at gå eller udføre dagligdags aktiviteter.

Hos patienter med familiær transthyretin-amyloidose er der en fejl i et protein, der kaldes transthyretin. Proteinet går lettere i stykker end normalt, og de ødelagte dele danner en trådagtig substans kaldet amyloidfibriller. Disse fibriller ophobes i væv og organer og kan forstyrre deres normale funktion.

Attrogy virker ved at stabilisere transthyretin. Det betyder, at proteinet ikke så let bryder sammen. På den måde forebygges dannelsen af de skadelige amyloidfibriller.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Attrogy

Brug ikke Attrogy

- hvis du er allergisk over for diflunisal eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6)

- hvis du tidligere har oplevet symptomer som akut astma, udslæt, løbende næse eller hævelse i huden efter at have taget lægemidler, der indeholder acetylsalicylsyre (et stof, der findes i mange smertestillende og febernedsættende lægemidler), eller efter behandling med ikke-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID'er) såsom ibuprofen, naproxen, diclofenac eller celecoxib mod feber, smerter og betændelse
- hvis du har blødning i mave eller tarm
- hvis du lider af hjertesvigt
- hvis du har alvorlige nyreproblemer
- hvis du har alvorlige leverproblemer
- hvis du er i 3. trimester af graviditeten
- hvis du ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen, inden du bruger Attrogy:

- hvis du tager andre NSAID-lægemidler (f.eks. ibuprofen, naproxen, diclofenac eller celecoxib) – især hvis du er over 65 år, bør du tale med lægen, før du bruger dette lægemiddel
- hvis du har – eller har haft – mavesår eller sår i tarmen
- hvis du har haft hjerteproblemer eller problemer med blodcirkulationen, f.eks. forhøjet blodtryk, nedsat hjertepumpefunktion med symptomer som åndenød, træthed eller hævede ankler, hjertesygdom som følge af forsnævrede eller blokerede blodkar, nedsat blodgennemstrømning i ben eller arme, eller sygdom i blodkar, der forsyner hjernen
- hvis du har forhøjede fedtstoffer i blodet (f.eks. kolesterol), ryger, og/eller har en elektrisk forstyrrelse i hjertet kaldet langt QT-syndrom
- hvis dine nyrer har nedsat funktion, eller hvis du har diabetes – da der er risiko for nyreproblemer, hvis du bliver dehydreret. Af samme grund skal du spørge lægen før brug, hvis du ikke har drukket væske nok eller har mistet væske på grund af vedvarende opkastning eller diarré
- hvis du har nedsat hjerte- eller leverfunktion eller unormale levertal, og hvis du har problemer med blodets evne til at størkne, eller hvis du tager blodfortyndende medicin
- hvis du har tegn eller symptomer på en infektion
- hvis du har problemer med øjnene, eller hvis du får nye øjenproblemer – så bør du få foretaget en øjenundersøgelse
- hvis du har eller tidligere har haft astma eller vejrtrækningsproblemer.

Børn og unge

Attrogy er ikke beregnet til børn og unge under 18 år, da de normalt ikke har symptomer på familiær transthyretin-amyloidose.

Brug af andre lægemidler sammen med Attrogy

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler.

Det er især vigtigt, hvis du bruger et eller flere af følgende lægemidler:

- syreneutraliserende midler med aluminiumhydroxid (mod halsbrand). Hvis du tager denne type lægemiddel, skal du vente mindst 2 timer mellem Attrogy og det syreneutraliserende middel
- acetazolamid (mod grøn stær)
- methotrexat (mod kræft og gigtsygdomme)
- warfarin og andre blodfortyndende eller blodpladehæmmende lægemidler (mod blodpropper)
- acetylsalicylsyre (et stof i mange smertestillende og febernedsættende lægemidler)
- indometacin og andre NSAID'er (mod feber, smerter og betændelse)
- ciclosporin og tacrolimus (mod afstødning efter organtransplantation)
- lægemidler mod forhøjet blodtryk eller uregelmæssig hjerterytme
- vanddrivende lægemidler som hydrochlorothiazid, furosemid eller amilorid (mod væskeophobning)
- lithium (mod bipolar lidelse)
- kortikosteroider (mod betændelsestilstande)

- SSRI'er – selektive serotoningenoptyagelseshæmmere (mod depression).

Graviditet, amning og frugtbarhed

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

Graviditet

Du bør ikke tage Attrogy i de første 6 måneder af graviditeten, medmindre det er strengt nødvendigt og ordineret af din læge. **Du må ikke tage Attrogy i de sidste 3 måneder af graviditeten.**

Dette lægemiddel kan skade dit ufødte barn eller give problemer under fødslen. Det kan forårsage nyre- og hjerteproblemer hos barnet i livmoderen. Det kan også påvirke både din og barnets tendens til at bløde og kan forsinke eller forlænge fødslen.

Hvis du tager dette lægemiddel i mere end nogle få dage fra uge 20 i graviditeten og fremefter, vil din læge anbefale yderligere kontrol. Det skyldes, at Attrogy kan give nyreproblemer hos det ufødte barn, hvilket kan føre til lavt niveau af fostervand (*oligohydramniose*), eller forsnævring af et blodkar i hjertet hos barnet (*ductus arteriosus*). Du skal stoppe med at tage dette lægemiddel inden graviditetsuge 28.

Amning

Brug ikke Attrogy, hvis du ammer. Det aktive stof i Attrogy, diflunisal, går over i modermælken.

Fertilitet

Brug af Attrogy kan nedsætte fertiliteten hos kvinder og frarådes derfor til kvinder, som forsøger at blive gravide.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel forventes ikke at påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Attrogy indeholder Sunset Yellow FCF (E110)

Kan forårsage allergiske reaktioner.

Attrogy indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Attrogy

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Den anbefalede dosis er én 250 mg tablet to gange dagligt.

Det anbefales, at du synker tabletterne hele. Det frarådes at knuse eller tygge tabletterne, da de kan have en bitter smag. Du bør helst tage tabletterne sammen med mad for at mindske risikoen for bivirkninger fra mave og tarme. Hvis du tager syreneutraliserende lægemidler (antacida), så vent 2 timer, før du tager Attrogy tabletten.

Hvis du har taget for meget Attrogy

Kontakt straks lægen eller apotekspersonalet for rådgivning.

Hvis du har glemt at tage Attrogy

Hvis du har glemt en dosis, så vent til næste planlagte dosis og tag tabletten som normalt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

Stop med at tage Attrogy og kontakt straks lægen, hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger:

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- hævelse i ansigtet, på læberne, tungen, halsen, armene eller benene – dette kan være tegn på angioødem (pludselig hævelse, som ofte skyldes en allergisk reaktion)
- udbredt og alvorligt hududslæt med afskalning af huden, som kan være ledsaget af feber, influenzalignende symptomer, blærer i mund, øjne og/eller på kønsorganerne – dette kan være tegn på en alvorlig, livstruende hudreaktion kaldet Stevens-Johnsons syndrom.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- tegn på blødning i mave-tarm-kanalen, f.eks. blod i afføringen, sort og tjærelignende afføring, opkastning af blod eller mørke partikler, der ligner kaffegrums.

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)

- fordøjelsesbesvær eller halsbrand (dyspepsi)

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- virusinfektion i maven
- mave- og tarmgener (gastrointestinale smerter)
- diarré
- kvalme
- opkastning
- forstoppelse
- luft i maven (flatulens)
- hul (perforation) i mave eller tarm
- blødning i mave eller tarm
- tilbageløb af mavesyre til spiserøret (gastroøsofageal refluks sygdom)
- følelse af at være mæt efter små mængder mad (tidlig mæthedsfornemmelse)
- hovedpine
- svimmelhed
- forhøjet tryk i øjnene (okulær hypertension)
- søvnproblemer (insomni)
- træthed (fatigue)
- søvnighed (søvnolens)
- hududslæt
- øget svedtendens
- ringen for ørerne (tinnitus)
- nyresvigt
- hjertesvigt
- brystsmerter
- hudbetændelse (dermatitis)
- rødme af huden (erytem)
- forhøjet blodtryk (hypertension)

- væskeophobning (ødem)
- fald i andelen af røde blodlegemer (nedsat hæmatokritværdi)
- usynligt blod i afføringen (positiv fækal okkult blodtest)
- unormalt højt niveau af protein i urinen (proteinuri)

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- pludselig, alvorlig allergisk reaktion med sammentrækning af luftvejene og vejrtrækningsbesvær (akut anafylaktisk reaktion med bronkospasme)
- væskeophobning omkring hjertet (angioødem)
- feber, kulderystelser, muskel- eller ledsmerter, unormale lever- eller nyreværdier, ændrede blodprøver, hududslæt eller gulfarvning af huden (overfølsomhedssyndrom)
- sår i mave eller tyndtarm (ulcus pepticum)
- appetitløshed
- betændelse i mavesækkens slimhinde (gastritis)
- opkastning af blod (hæmatemese)
- betændelse i de små blodkar på grund af allergiske reaktioner (leukocytoklastisk vaskulitis)
- livstruende reaktion med influenzalignende symptomer og blærer i hud, mund, øjne og kønsorganer (toksisk epidermal nekrolyse)
- hudreaktion med røde pletter eller områder, der kan ligne skydeskiver (erythema multiforme)
- alvorlig hudsygdom med omfattende afskalning af huden og feber (eksfoliativ dermatitis), betændelse i mund og læber (ulcerativ stomatitis)
- betændelse i mundslimhinden (stomatitis)
- overfølsomhed over for lys (fotosensibilitet)
- kløe (pruritus)
- tørhed i slimhinder, f.eks. i munden
- betændelse omkring nyretubuli (interstitiel nefritis)
- gulfarvning af hud og øjne (gulsot), sommetider sammen med feber
- nedsat galdeafløb fra leveren på grund af blokering (kolestase)
- unormale levertal
- leverbetændelse (hepatitis)
- forværring af betændelse i tyktarmen (eksacerbation af colitis)
- forværring af Crohns sygdom
- prikken eller stikken i huden, nældefeber (urticaria)
- smertefuld vandladning (dysuri)
- nyreproblemer (nyreinsufficiens)
- kombination af symptomer som hævelse, forhøjet blodtryk og nedsat urinproduktion som følge af betændelse i nyrernes filtre (nefritisk syndrom)
- blod i urinen (hæmaturi)
- sort, tjærelignende afføring (melæna)
- svaghedsfølelse (asteni)
- hjertebanken (palpitationer)
- besvimelse (synkope)
- svimmelhed med fornemmelse af at alting drejer rundt (vertigo)
- omtågethed
- åndenød (dyspnø)
- nervøsitet
- depression
- hallucinationer
- forvirring
- forbigående synsforstyrrelser, herunder sløret syn
- muskelkramper
- prikken og stikken i hænder og fødder (paræstesi)
- nedsat antal blodplader, komponenter, der hjælper blodet med at størkne (trombocytopeni)
- nedsat antal neutrofile granulocytter, en type hvide blodlegemer (neutropeni)

- meget lavt antal af en type hvide blodlegemer kaldet granulocytter, som er vigtige for at bekæmpe infektion (agranulocytose)
- knoglemarven holder op med at danne nye blodlegemer (aplastisk anæmi)
- øget nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi).

Meget sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer)

- løbende næse (rhinitis)
- astma
- forhøjede leverenzymmer (transaminaser) i blodprøver
- betændelse i små blodkar på grund af allergi (allergisk vaskulitis).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med lægen eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på etiketten og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Attrogy indeholder:

- Aktivt stof: diflunisal. 1 tablet indeholder 250 mg diflunisal.
 - Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose (E460), prægelatineret stivelse (E1422), croscarmellosenatrium (E468), hydrofob kolloid silica (E551), magnesiumstearat, hydroxypropylmethylcellulose (E464), macrogol 3350 (E1521), titandioxid (E171), Sunset Yellow FCF (E110), rensset vand.
- Dette lægemiddel indeholder Sunset Yellow FCF (E110), se punkt 2.

Udseende og pakningsstørrelser

Dette lægemiddel er en lys orange, bikonveks filmovertrukken tablet i en plastflaske med skruelåg af plast. Det fås i pakninger, der indeholder 100 tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

SkyePharma Production S.A.S
Zone Industrielle Chesnes Ouest

55 Rue Du Montmurier
38070 Saint-Quentin-Fallavier
Frankrig

Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <https://laegemiddelstyrelsen.dk/>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.