

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Attrogy 250 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 250 mg Diflunisal.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 60 Mikrogramm Gelborange (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Hellorange, kapselförmige, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „D250“ auf der einen Seite; die andere Seite weist keine Prägung auf. Abmessungen der Filmtablette: Breite: 6,35 mm, Länge: 14,29 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Attrogy wird bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis Diflunisal beträgt eine 250 mg Tablette zweimal täglich. Die Tabletten sollten vorzugsweise zu einer Mahlzeit eingenommen werden, um das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Diflunisal sollte bei älteren Patienten, die anfälliger für Nebenwirkungen sind, mit Vorsicht angewendet werden. Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ohne schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe unten sowie Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft und abgesetzt werden, wenn kein Nutzen festgestellt wird oder Unverträglichkeit auftritt.

Nierenfunktionsstörung

Da Diflunisal und dessen Hauptmetaboliten hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, verlängert sich seine Halbwertszeit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Diflunisal ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($GFR \leq 30$ ml/min) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Diflunisal ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C; siehe Abschnitt 4.3) kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Es besteht kein relevantes Anwendungsgebiet für Diflunisal bei Kindern und Jugendlichen für die Indikation hATTR-Amyloidose.

Hinweise zur Anwendung

Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Tabletten im Ganzen (unzerkleinert und unzerkaut) zu schlucken. Patienten, die Antacida einnehmen, sollten zwischen der Einnahme von Diflunisal und der Einnahme von Antacida einen Abstand von 2 Stunden einhalten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Frühere akute Asthmaanfälle, Urtikaria, Rhinitis oder Angioödem, die durch Acetylsalicylsäure oder andere NSAR ausgelöst wurden, aufgrund des Risikos einer Kreuzreaktion.

Aktive gastrointestinale Blutung.

Schweres kardiales Versagen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere Nierenfunktionsstörung ($GFR \leq 30$ ml/min) (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C; siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung im dritten Trimester der Schwangerschaft und bei stillenden Müttern (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die langfristig mit NSAR, wie z. B. Diflunisal, behandelt werden, sollten zur Überwachung auf Nebenwirkungen einer regelmäßigen medizinischen Überwachung unterzogen werden. Ältere Patienten sind für die Nebenwirkungen von NSAR besonders anfällig, insbesondere für gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich sein können. Eine längere Anwendung von NSAR wird bei diesen Patienten nicht empfohlen. Wenn eine längere Behandlung erforderlich ist, sollten die Patienten regelmäßig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR, einschließlich Cyclooxygenase-2-Hemmern, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Diflunisal sollte bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit aktiven peptischen Ulzera darf die Behandlung nur eingeleitet werden, wenn der potenzielle Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko von Nebenwirkungen überwiegt.

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, die tödlich verlaufen können, wurden im Zusammenhang mit allen NSAR zu jeder Zeit während der Behandlung mit oder ohne Warnsymptomen oder schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen in der Anamnese berichtet. Bei

Patienten, bei denen das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen besteht, müssen eine engmaschige Überwachung und eine standardmäßige prophylaktische Behandlung, z. B. Protonenpumpenhemmer, in Betracht gezogen werden, um das Risiko von NSAR-bedingten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu verringern.

Wenn gastrointestinale Blutungen oder Ulzerationen auftreten, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Wirkungen auf die Nieren

Bei Patienten, die Diflunisal erhielten, wurde über akute interstitielle Nephritis in Verbindung mit Hämaturie, Proteinurie und gelegentlich nephrotischem Syndrom berichtet.

Bei Patienten mit eingeschränkter Durchblutung der Nieren, bei denen renale Prostaglandine eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Nierenperfusion spielen, kann die Anwendung eines NSAR zu einer overtren renalen Dekompensation führen. Das größte Risiko für diese Reaktion besteht bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung, Diabetes mellitus, fortgeschrittenem Alter, extrazellulärem Volumenmangel, kongestiver Herzinsuffizienz, Sepsis oder gleichzeitiger Anwendung eines nephrotoxischen Arzneimittels. Ein NSAR sollte mit Vorsicht gegeben werden, und die Nierenfunktion sollte bei allen Patienten überwacht werden, die möglicherweise eine leicht oder mäßig reduzierte Nierenreserve aufweisen. Auf das Absetzen der NSAR-Therapie folgt in der Regel eine Erholung bis zum Zustand vor der Behandlung. Diflunisal wurde nicht bei ATTR-Amyloidose-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Nierenerkrankung im Endstadium untersucht und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Da Diflunisal und seine wichtigsten konjugierten Metaboliten hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, sollten Patienten mit signifikant eingeschränkter Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Da im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung Flüssigkeitsretention und Ödem berichtet wurden, ist bei Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer kongestiver Herzinsuffizienz in der Anamnese eine angemessene Überwachung und Beratung erforderlich.

Daten aus klinischen Studien und epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung einiger NSAR (vor allem in hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) mit einem leicht erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden sein kann. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Diflunisal auszuschließen.

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, kongestiver Herzinsuffizienz, bekannter ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten nur nach einer sehr sorgfältigen Abwägung mit Diflunisal behandelt werden. Eine ähnliche Abwägung sollte vor Beginn einer längerfristigen Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen, verlängertes QTc-Intervall) erfolgen.

Infektionen

Diflunisal sollte bei Vorliegen einer bestehenden Infektion mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da es die üblichen Infektionsanzeichen und -symptome maskieren kann.

Thrombozytenfunktion

Diflunisal ist ein Thrombozytenfunktionshemmer. Patienten, die Diflunisal einnehmen und möglicherweise durch Veränderungen der Thrombozytenfunktion nachteilige Wirkungen haben

könnten – etwa Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Patienten, die Antikoagulanzen einnehmen – , sollten sorgfältig überwacht werden.

Auswirkungen auf die Augen

Aufgrund der in Abschnitt 4.8 aufgeführten Berichte über Nebenwirkungen auf die Augen im Zusammenhang mit NSAR wird empfohlen, dass Patienten, die während der Behandlung mit Diflunisal Augenbeschwerden entwickeln, ophthalmologisch untersucht werden.

Durch NSAR verstärkte Atemwegserkrankung

Diflunisal sollte bei Patienten, die an Bronchialasthma leiden, oder mit Bronchialasthma in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Es wurde berichtet, dass NSAR bei einigen Patienten Bronchospasmen auslösen.

Wirkungen auf die Leber

Mit Diflunisal behandelte Patienten, die Anzeichen oder Symptome aufweisen, die auf eine Lebererkrankung hindeuten, oder bei denen anomale Leberfunktionswerte festgestellt wurden, sollten auf Anzeichen schwererer Auswirkungen auf die Leberfunktion untersucht werden. Wenn die Leberwerte weiterhin anormal sind oder sich verschlechtern, Anzeichen oder Symptome einer Lebererkrankung auftreten oder systemische Manifestationen wie Eosinophilie oder Ausschlag auftreten, sollte die Behandlung mit Diflunisal abgesetzt werden.

Sonstige Bestandteile

Attrogy enthält den Azofarbstoff Gelborange-Aluminiumlack (E 110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Kombinationen mit Diflunisal sollten vermieden werden:

Acetazolamid

Fallberichte weisen auf ein erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose hin, wenn Acetazolamid gleichzeitig mit Salicylsäure-Derivaten angewendet wird. Experimentelle Studien zeigen, dass Salicylsäure-Derivate, wie z. B. Diflunisal, die freie pharmakologisch wirksame Acetazolamid-Konzentration erhöhen.

Antikoagulanzen

NSAR hemmen die Thrombozytenaggregation und verlängern bei einigen Patienten nachweislich die Blutungszeit. Patienten, die mit Diflunisal behandelt werden und an vorbestehenden Gerinnungsstörungen leiden oder die gleichzeitig eine Antikoagulationstherapie erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden. Dies gilt für alle Antikoagulationstherapien, einschließlich Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin), Heparine und direkte orale Antikoagulanzen (DOAK, z. B. Rivaroxaban). Es kann eine Anpassung der Dosierung oraler Antikoagulanzen erforderlich sein.

Indomethacin

Diflunisal reduziert die renale Clearance und die Glucuronidierung von Indomethacin, was zu einem erheblichen Anstieg der Indomethacin-Konzentrationen im Plasma führt.

Methotrexat

Diflunisal kann eine Nierenfunktionsstörung hervorrufen, die zu einer verminderten Ausscheidung von Methotrexat führt. Diflunisal kann zudem um Wirkstofftransporter konkurrieren, die für die Ausscheidung von Methotrexat verantwortlich sind (z. B. OAT1 und OAT3).

Andere NSAR und Acetylsalicylsäure

Eine gleichzeitige Anwendung von Diflunisal und anderen NSAR (einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer) wird aufgrund der erhöhten Möglichkeit gastrointestinaler Toxizität nicht empfohlen.

Corticosteroide

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen und Ulzerationen ist im Zusammenhang mit NSAR bei gleichzeitiger Anwendung von Corticosteroiden erhöht.

Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR und Tacrolimus besteht ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität.

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Bei gleichzeitiger Anwendung mit NSAR besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen.

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen erfordern:

Antacida

Die gleichzeitige Anwendung von Aluminiumhydroxid verringert die Resorption von Diflunisal. Zwischen der Anwendung der Arzneimittel sollte ein Abstand von 2 Stunden eingehalten werden.

Ciclosporin

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und Ciclosporin wurde mit einem Anstieg der Ciclosporin-induzierten Toxizität in Verbindung gebracht, die möglicherweise auf eine verminderte Synthese des renalen Prostacyclins zurückzuführen ist. NSAR sollten bei mit Ciclosporin behandelten Patienten mit Vorsicht angewendet werden, und die Nierenfunktion sollte sorgfältig überwacht werden.

Antihypertensiva

Die blutdrucksenkenden Wirkungen einiger blutdrucksenkender Arzneimittel, einschließlich ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika, können verringert sein, wenn sie gleichzeitig mit NSAR angewendet werden. Daher ist Vorsicht geboten, wenn die zusätzliche Aufnahme von NSAR in das Behandlungsschema eines Patienten, der antihypertensiv behandelt wird, in Betracht gezogen wird.

Herzglykoside

Bei gleichzeitiger Anwendung von Acetylsalicylsäure, Indomethacin und anderen NSAR wurde über einen Anstieg des Digoxin-Serumspiegels berichtet. Daher sollten die Digoxin-Serumspiegel engmaschig überwacht werden, wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Digoxin und NSAR begonnen oder abgesetzt wird.

Diuretika

NSAR können die Wirkung von Diuretika herabsetzen. Diuretika können das Nephrotoxizitätsrisiko von NSAR erhöhen.

Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Indomethacin mit Lithium führte bei psychiatrischen Patienten und gesunden Probanden mit Steady-State-Lithiumspiegeln im Plasma zu einer klinisch relevanten Erhöhung des Lithiumspiegels im Plasma und einer Verringerung der renalen Lithium-Clearance. Diese Wirkung wurde auf die Hemmung der Prostaglandinsynthese zurückgeführt, und es besteht die Möglichkeit, dass bei anderen NSAR eine ähnliche Wirkung auftritt. Wenn NSAR und Lithium gleichzeitig angewendet werden, sollte der Patient deshalb sorgfältig auf Anzeichen einer Lithium-

Toxizität beobachtet werden. Darüber hinaus sollte zu Beginn einer solchen Kombinationstherapie die Häufigkeit der Überwachung der Serum-Lithium-Konzentrationen erhöht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Diflunisal Oligohydramnion verursachen, das durch eine fetale Nierenfunktionsstörung ausgelöst wird. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach dem Absetzen der Behandlung reversibel. Darüber hinaus gab es Berichte über eine Verengung des Ductus arteriosus nach einer Behandlung im zweiten Trimester der Schwangerschaft; die meisten dieser Fälle klangen nach dem Absetzen der Behandlung ab. Im ersten und zweiten Trimester der Schwangerschaft sollte Diflunisal daher nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wenn eine Behandlung mit Diflunisal erforderlich ist, sollte eine pränatale Überwachung auf Oligohydramnion und Verengung des Ductus arteriosus ab der 20. Schwangerschaftswoche bis zum dritten Trimester der Schwangerschaft (Woche 28) erfolgen, ab dem Diflunisal kontraindiziert ist. Die Behandlung mit Diflunisal muss abgebrochen werden, wenn Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Trimesters der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer dazu führen, dass der Fötus Folgendem ausgesetzt wird:

- kardiopulmonaler Toxizität (vorzeitige[r] Verengung/Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben);

und dass die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft Folgendem ausgesetzt werden:

- einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit, wobei es sich um einen Antiaggregationseffekt handelt, der auch bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann;
- Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten oder verlängerten Wehen führt.

Daher ist Diflunisal während des dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Diflunisal geht in einem solchen Ausmaß in die Muttermilch über, dass Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling wahrscheinlich sind. Diflunisal darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Anwendung von Diflunisal kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird bei Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten mit der Empfängnis haben oder bei denen eine Unfruchtbarkeit untersucht wird, sollte das Absetzen von Diflunisal in Erwägung gezogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird davon ausgegangen, dass Diflunisal keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten und wichtigsten Nebenwirkungen, die für Diflunisal berichtet wurden, sind gastrointestinale Nebenwirkungen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt, wobei die Standard-Aufschlüsselung verwendet wird: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Virale Gastroenteritis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Anämie aplastisch, hämolytische Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Akute anaphylaktische Reaktion mit Bronchospasmus, Angioödem, Hypersensitivitätsvaskulitis, Überempfindlichkeitssyndrom	
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Halluzinationen, Nervosität, Verwirrtheit	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Somnolenz, Schlaflosigkeit	Vertigo, Schwindel, Parästhesie	
Augenerkrankungen		Okuläre Hypertonie	Vorübergehende Sehstörungen, einschließlich verschwommenen Sehens	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus		
Herzerkrankungen		Herzinsuffizienz	Palpitationen, Synkope	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie		Allergische Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Rhinitis, Asthma

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie	Gastrointestinale Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Flatulenz, gastrointestinale Perforation und Blutungen, gastroösophageale Refluxerkrankung	Peptisches Ulkus, Anorexie, Gastritis, Hämatemesis, Melaena, ulzerative Stomatitis, Exazerbation von Kolitis und Morbus Crohn	
Leber- und Gallenerkrankungen			Ikterus (manchmal mit Fieber), Cholestase, Leberfunktionsstörung, Hepatitis	Transaminasen erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag, Schwitzen, Dermatitis, Erythem	Pruritus, trockene Schleimhäute, Stomatitis, Photosensitivität, Urtikaria, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermolysis acuta toxica, exfoliative Dermatitis	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenversagen, Proteinurie	Dysurie, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Nephritis interstitiell, Hämaturie, nephritisches Syndrom	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung, Ödem, peripheres Ödem, Brustkorbschmerz, frühzeitige Sättigung,	Asthenie, Appetitmangel	
Untersuchungen		Okkultes Blut positiv, Hämatokrit erniedrigt		

Bei einigen wenigen mit Diflunisal behandelten Patienten wurde über ein offenkundiges Überempfindlichkeitssyndrom berichtet. Dieses Syndrom manifestiert sich wie folgt: Fieber, Schüttelfrost, Hautreaktionen unterschiedlicher Schwere, Veränderungen der Leberfunktion, Ikterus, Leukopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie, disseminierte intravaskuläre Gerinnung, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Adenitis, Arthralgie, Myalgie, Arthritis, Anorexie, Desorientiertheit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die häufigsten Anzeichen und Symptome, die bei einer Überdosierung beobachtet wurden, sind Benommenheit, Schwindelgefühl, Erbrechen, Übelkeit, epigastrischer Schmerz, gastrointestinale Blutung, Diarrhö, Hyperventilation, Tachykardie, Schwitzen, Tinnitus, Desorientiertheit, Stupor, Erregung und Koma. Über verminderte Urinausscheidung und Herz- und Atemstillstand wurde ebenfalls berichtet. Die niedrigste Dosis von Diflunisal allein, bei der über Tod berichtet wurde, betrug 15 g. Zudem wurde über Tod infolge einer gemischten Arzneimittelüberdosis berichtet, die 7,5 g Diflunisal enthielt.

Im Falle einer kürzlichen Überdosierung sollte der Magen durch Einleiten von Erbrechen oder durch eine Magenspülung entleert werden. Der Patient sollte sorgfältig beobachtet und symptomatisch und unterstützend behandelt werden.

Es sollte versucht werden, die Nierenfunktion aufrechtzuerhalten, um die Ausscheidung des Arzneimittels über den Urin zu erleichtern. Aufgrund der hohen Proteinbindung wird eine Hämodialyse nicht empfohlen. Die Nieren- und Leberfunktion sowie der klinische Zustand des Patienten sollten überwacht werden. Konvulsionen sollten mit Antiepileptika behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Salicylsäure und Derivate.
ATC-Code: NO2BA11

Wirkmechanismus

Diflunisal ist ein wirkstarker Stabilisator des tetrameren Transthyretins (TTR), das das Tetramer wirksam gegen den Zerfall in die TTR-Monomere stabilisiert, die für die Pathologie der Amyloidose verantwortlich sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Methodik

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Diflunisal wurden in einer internationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie untersucht. n = 130 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten 2 Jahre lang 250 mg entweder Diflunisal zweimal täglich (n = 64) oder ein entsprechendes Placebo (n = 66). Die Patienten waren zwischen 18 und 75 Jahre alt, wiesen eine durch Biopsie nachgewiesene Amyloid-Ablagerung, eine Positivität in Bezug auf TTR-Genmutation und klinische Anzeichen einer peripheren oder autonomen Neuropathie auf und verbrachten routinemäßig mehr als 50 % ihrer Wachstunden außerhalb des Bettes oder des Stuhls (ECOG-Performance-Status < 3). Ausschlüsse erfolgten aufgrund alternativer Ursachen für sensomotorische Polyneuropathie, begrenzter Überlebenserwartung (< 2 Jahre), Lebertransplantation in der Anamnese, schwerer kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV), Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und eine laufende Antikoagulationstherapie. Die untersuchten Patienten wiesen folgende Mutationen auf: V30M (n = 71), L58H (n = 15), T60A (n = 15), S50R (n = 4), F64L (n = 4), D38A, S77Y, E89Q und V122I (jeweils n = 2), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S und I107F (jeweils n = 1).

Der primäre Endpunkt, der Unterschied in der Progression der Polyneuropathie zwischen den Behandlungen, wurde anhand des Neuropathy Impairment Score plus 7 Nerventests (NIS+ 7) gemessen. Die Spanne der NIS+7-Scorewerte reicht von 0 Punkten (keine neurologischen Defizite) bis zu 270 Punkten (keine nachweisbare periphere Nervenfunktion).

Ergebnisse

Die Patienten hatten zu Studienbeginn (Ausgangswert) ein mittleres Alter von 60,2 Jahren und einen mittleren NIS+7-Score von 55,3 Punkten. 66,9 % der Patienten waren männlich und 78,5 % waren weiß. 122 der 130 Patienten (93,8 %) hatten eine familiäre Amyloid-Polyneuropathie (FAP) im Stadium 1 oder 2.

Die Merkmale zu Studienbeginn, die TTR-Genotypisierung und die Verteilung der Polyneuropathie-Stadien waren zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich. Fast ein Drittel (30,8 %) der Patienten benötigte Unterstützung beim Gehen, und vier Patienten in jeder Behandlungsgruppe waren auf einen Rollstuhl angewiesen (FAP-Stadium 3). Bezüglich der Ergebnismetriken bestanden bei der Aufnahme in die Studie zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

51,5 % der Patienten brachen die Behandlung mit dem Prüfpräparat vor Abschluss der zweijährigen Behandlungsdauer ab (42,2 % der Patienten, die infolge der Randomisierung mit Diflunisal behandelt wurden, und 60,6 % der Patienten, die infolge der Randomisierung mit Placebo behandelt wurden). Krankheitsprogression und orthoptische Lebertransplantation waren die Hauptgründe für Studienabbrüche. Die Auswertung ergab, dass dem Abbruch ein signifikant schlechterer Krankheitszustand vorausging. Bei den Patienten, die nach 12 Monaten abbrachen, war der 12-Monats-NIS+7-Score signifikant höher. Die ITT-Analyse ist nachstehend dargestellt:

Tabelle 2: *Ergebnisse der Längsschnittanalyse in der ITT-Population*

Variable	Wert zu Studienbeginn		Mittlere placebosubtrahierte Differenz in Monat 12 (95%-KI)	Mittlere placebosubtrahierte Differenz in Monat 24 (95%-KI)
	Diflunisal	Placebo		
NIS+7 (primärer Endpunkt)	51,57	59,00	6,4 (1,2, 11,6) p=0,017	18,0 (9,9, 26,2) (p < 0,001)

Es bestand keine Ergebniskorrelation in Bezug auf Geschlecht, geografischer Region und Schwere der Erkrankung bei Studienaufnahme.

Die meisten der untersuchten Patienten (77,7 %) wiesen eine der drei häufigsten TTR-Einzelvarianten auf. Es gibt mindestens 100 weitere potenzielle Einzelmutationen, die mit dem Potenzial zur Verursachung einer TTR-Amyloidose assoziiert sind. Davon waren 19 in der Studie repräsentiert. Es wird davon ausgegangen, dass der Wirkmechanismus von Diflunisal auf alle TTR-Varianten übertragen werden kann und die Studienergebnisse unabhängig von der zugrunde liegenden Mutation gültig sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Anwendung in therapeutischen Dosen wird Diflunisal nahezu vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen treten innerhalb von 2 bis 3 Stunden auf. Nahrung beeinflusst die Resorptionsrate von Diflunisal, nicht jedoch das Ausmaß der Resorption.

Verteilung

Der Grad der Proteinbindung im Plasma ist hoch; ca. 98-99 % des Diflunisals im Plasma sind an Proteine gebunden.

Bei der klinischen Dosis von 250 mg zweimal täglich werden nach 4-5 Tagen konstante Steady-State-Plasmaspiegel von Diflunisal erreicht, und die Eliminationshalbwertszeit von Diflunisal im Plasma beträgt 8-10 Stunden. Bei wiederholt höheren Diflunisal-Dosen zweimal täglich sind die Zeit bis zu Steady-State-Konzentrationen von Diflunisal und die Eliminationshalbwertszeit von Diflunisal im Plasma dosisproportional erhöht.

Biotransformation

Im menschlichen Plasma wurden keine Metaboliten von Diflunisal nachgewiesen. Diflunisal wird hauptsächlich in der Leber durch Phase-II-Konjugationsenzyme in hohem Maße metabolisiert, und im Urin wurden Diflunisal-Konjugate nachgewiesen.

Elimination

Beim Menschen wird Diflunisal hauptsächlich zu zwei Glucuronidkonjugaten und einem Sulfatkonjugat metabolisiert, die wasserlöslich sind und über den Urin ausgeschieden werden. Diflunisal wird zudem in geringeren Mengen (etwa 5 % der gegebenen Dosis) über den Urin ausgeschieden. Es wird nicht erwartet, dass Alter, Gewicht, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit nennenswerte Auswirkungen auf die Elimination von Diflunisal haben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die nichtklinischen Daten außer den in anderen Abschnitten dieser Zusammenfassung der Merkmale (Fachinformation) enthaltenen Informationen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Auf der Grundlage der Dosen/humanäquivalenten Dosen waren die Expositionen bei den NOAEL-Werten (*No Observed Adverse Effect Levels*, Dosen ohne beobachtete schädliche Wirkungen) in den verschiedenen Studien jedoch nur geringfügig höher oder sogar niedriger als bei Patienten, die die für Menschen empfohlene maximale Dosis erhielten.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Diflunisal ließ keine Wirkungen auf die Fertilität bei Ratten erkennen; es wurde jedoch gezeigt, dass es die Dauer der Trächtigkeit bei Ratten verlängert. Diflunisal ließ keine Entwicklungstoxizität bei Mäusen, Ratten und Javaneraffen erkennen. Ausschließlich bei Kaninchen wurde schwere hämolytische Anämie der Mutter induziert, was zu Entwicklungstoxizitäten bei Föten führte.

Toxizität bei Jungtieren

Die Daten deuten darauf hin, dass Diflunisal für neugeborene Ratten und Hunde toxischer ist als für erwachsene Tiere.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose (E 460) (PH 101)
Vorverkleisterte Stärke (E 1422)
Croscarmellose-Natrium (E 468)
Hochdisperses hydrophobes Siliciumdioxid (E 551)

Magnesiumstearat
Hydroxypropylmethylcellulose (E 464) 2910 E5/Hypromellose
Macrogol 3350 (E 1521)
Titandioxid (E 171)
Gelborange-Aluminiumlack (E 110)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich. Zum Schutz vor Licht in der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Originalitäts-Schraubverschluss aus Polypropylen mit einem Einsatz. Packungsgröße: 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1929/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

SkyePharma Production S.A.S
Zone Industrielle Chesnes Ouest
55 rue du Montmurier
38070 St-Quentin-Fallavier
Frankreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
UMKARTON UND FLASCHENETIKETT**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Attrogy 250 mg Filmtabletten
Diflunisal

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 250 mg Diflunisal.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Gelborange S (E 110)

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Filmtablette

100 Tabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.
Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Zum Schutz vor Licht in der Originalverpackung aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Purpose Pharma International AB
114 46 Stockholm
Schweden

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1929/0001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Attrogy [nur äußere Umhüllung]

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Attrogy 250 mg Filmtabletten Diflunisal

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Attrogy und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Attrogy beachten?
3. Wie ist Attrogy anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Attrogy aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Attrogy und wofür wird es angewendet?

Attrogy enthält den Wirkstoff Diflunisal.

Attrogy wird angewendet bei:

- Erwachsenen zur Behandlung der familiären Transthyretin-Amyloidose im Stadium 1 mit Polyneuropathie, einer erbten Erkrankung, bei der sich Fasern, die als Amyloid-Fibrillen bezeichnet werden, in Geweben im gesamten Körper, einschließlich der Nerven, ansammeln. Im Stadium 1 treten bei den Patienten Symptome wie Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche auf, vor allem in den Beinen oder Füßen;
- Erwachsenen zur Behandlung der familiären Transthyretin-Amyloidose im Stadium 2 mit Polyneuropathie, einer erbten Erkrankung, bei der sich Fasern, die als Amyloid-Fibrillen bezeichnet werden, in Geweben im gesamten Körper, einschließlich der Nerven, ansammeln. Im Stadium 2 kann es bei den Betroffenen zu stärkerem Kribbeln, Taubheitsgefühl oder Schwäche in Händen und Füßen kommen, was das Gehen oder tägliche Aufgaben erschwert.

Bei Patienten mit familiärer Transthyretin-Amyloidose ist ein Protein namens Transthyretin defekt und zerfällt leicht. Das zerfallene Protein bildet eine faserige Substanz, die als Amyloid-Fibrillen bezeichnet wird. Diese sammeln sich in Geweben und Organen im Körper an und verhindern, dass sie normal funktionieren.

Attrogy stabilisiert das Transthyretin, indem es daran bindet, sodass es stabil wird und nicht mehr zerfällt. So wird verhindert, dass die Zerfallsprodukte des defekten Proteins die schädlichen Amyloid-Fibrillen bilden.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Attrogy beachten?

Attrogy darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Diflunisal oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- wenn bei Ihnen früher nach der Einnahme von Arzneimitteln, die Acetylsalicylsäure (ein schmerzlindernder und fiebersenkender Inhaltsstoff vieler Arzneimittel) oder von nicht-steroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (NSAR) (z. B. Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac, Celecoxib), die zur Fieber-, Schmerz- und Entzündungsbehandlung eingesetzt werden, Symptome wie akutes Asthma, Ausschlag, laufende Nase oder Hautschwellung auftraten.
- wenn Sie Magen- oder Darmblutungen haben.
- wenn Sie Herzinsuffizienz haben.
- wenn Sie schwere Nierenprobleme haben.
- wenn Sie schwere Leberprobleme haben.
- wenn Sie sich in den letzten 3 Monaten (drittes Trimester) der Schwangerschaft befinden.
- wenn Sie stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Attrogy anwenden,

- wenn Sie NSAR (z. B. Ibuprofen, Naproxen, Diclofenac oder Celecoxib) einnehmen, vor allem, wenn Sie älter als 65 Jahre sind.
- wenn Sie Geschwüre im Magen oder Darm haben oder hatten.
- wenn Sie in der Vergangenheit Herz- oder Kreislaufprobleme wie Bluthochdruck hatten, wenn Ihr Herz nicht so gut Blut pumpt, wie es sollte, und Kurzatmigkeit auftritt, bei Müdigkeit, Anschwellen des Knöchels, Herzerkrankungen aufgrund einer Verengung oder einer Verstopfung der den Herzmuskel versorgenden Blutgefäße, vermindertem Blutfluss in den Arterien der Beine und Arme, Erkrankung der das Gehirn versorgenden Blutgefäße.
- wenn Sie erhöhte Lipidspiegel (z. B. Cholesterin) im Blut haben, wenn Sie rauchen und/oder wenn Sie eine Art von elektrischer Herzanomalie haben, die als „Long-QT-Syndrom“ bezeichnet wird.
- wenn Ihre Nierenfunktion beeinträchtigt ist oder wenn Sie an Diabetes leiden, da bei Ihnen ein Risiko für das Auftreten von Nierenproblemen besteht, wenn Sie dehydriert werden. Ziehen Sie aus demselben Grund vor der Einnahme einen Arzt zurate, wenn Sie keine Flüssigkeit getrunken haben oder aufgrund von anhaltendem Erbrechen oder Durchfall Flüssigkeit verloren haben.
- wenn Ihre Herz- oder Leberfunktion beeinträchtigt ist oder abweichende Leberwerte vorliegen. Wenn Sie Probleme mit der Blutgerinnung haben oder wenn Sie Blutverdünner einnehmen.
- wenn Sie Anzeichen oder Symptome einer Infektion haben.
- wenn Sie Augenbeschwerden haben oder neue Augenbeschwerden auftreten, da eine Augenuntersuchung empfohlen wird.
- wenn Sie Asthma oder Atembeschwerden haben oder früher hatten.

Kinder und Jugendliche

Attrogy ist nicht für die Anwendung bei Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren vorgesehen, da sie keine Symptome einer familiären Transthyretin-Amyloidose haben.

Einnahme von Attrogy zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden.

Dies ist besonders wichtig, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Antacida, die Aluminiumhydroxid enthalten (zur Behandlung von Sodbrennen). Wenn Sie Antacida einnehmen, sollten Sie zwischen der Einnahme von Attrogy und der Einnahme der Antacida einen Abstand von 2 Stunden einhalten,
- Acetazolamid (gegen Glaukom),
- Methotrexat (zur Behandlung von Krebs und Rheuma),
- Warfarin und andere orale Gerinnungshemmer und Thrombozytenaggregationshemmer (zur Vorbeugung von Blutgerinnseln),
- Acetylsalicylsäure (ein schmerzlindernder und fiebersenkender Inhaltsstoff vieler Arzneimittel),
- Indomethacin und andere NSAR (zur Fieber-, Schmerz- und Entzündungsbehandlung),
- Ciclosporin und Tacrolimus (zur Vorbeugung der Abstoßung transplanterter Organe),

- Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder Arrhythmien,
- Diuretika, z. B. Hydrochlorothiazid, Furosemid, Amilorid (zur Behandlung von Flüssigkeitseinlagerungen),
- Lithium (zur Behandlung der bipolaren Störung),
- Corticosteroide (zur Behandlung von Entzündungen),
- selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI), gemeinhin als SSRI bezeichnet (zur Behandlung von Depressionen).

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Schwangerschaft

In den ersten sechs Monaten der Schwangerschaft sollten Sie Attrogy nur einnehmen, wenn es unbedingt erforderlich ist und von Ihrem Arzt empfohlen wird. **Wenden Sie Attrogy nicht an**, wenn Sie sich in den letzten 3 Monaten der Schwangerschaft befinden.

Dieses Arzneimittel kann Ihr ungeborenes Kind schädigen oder Probleme bei der Entbindung verursachen. Ihr ungeborenes Kind kann dadurch Nieren- und Herzprobleme bekommen. Dieses Arzneimittel kann Ihre Blutungsneigung und die Ihres Babys beeinflussen und die Wehen verzögern oder verlängern.

Wenn Sie dieses Arzneimittel ab Schwangerschaftswoche 20 länger als einige Tage einnehmen, wird Ihr Arzt eine zusätzliche Überwachung empfehlen. Der Grund dafür ist, dass Attrogy bei Ihrem ungeborenen Kind Nierenprobleme verursachen kann, die zu wenig Fruchtwasser (Oligohydramnion) oder zu einer Verengung eines Blutgefäßes (Ductus arteriosus) im Herzen des Babys führen können. Sie müssen dieses Arzneimittel vor der 28. Schwangerschaft absetzen.

Stillzeit

Attrogy darf nicht angewendet werden, wenn Sie stillen. Der Wirkstoff in Attrogy, Diflunisal, geht beim Menschen in die Muttermilch über.

Fortpflanzungsfähigkeit

Die Anwendung von Attrogy kann bei Frauen die Fruchtbarkeit beeinträchtigen und wird bei Frauen, die versuchen schwanger zu werden, nicht empfohlen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht zu erwarten, dass dieses Arzneimittel Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflusst.

Attrogy enthält Gelborange S (E 110)

Kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Attrogy enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Attrogy anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine 250 mg Tablette zweimal täglich.

Es wird empfohlen, die Tabletten im Ganzen zu schlucken. Aufgrund des möglichen bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Tabletten nicht zu zerkleinern oder zu zerkauen. Sie sollten die Tabletten vorzugsweise zusammen mit einer Mahlzeit einnehmen, um das Risiko unerwünschter Wirkungen auf Magen und Darm zu verringern. Wenn Sie Antacida einnehmen, sollten Sie vor der Einnahme von Attrogy-Tabletten 2 Stunden warten.

Wenn Sie eine größere Menge von Attrogy eingenommen haben, als Sie sollten
Konsultieren Sie unverzüglich an einen Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Attrogy vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis versäumt haben, warten Sie, bis es Zeit für die nächste Dosis ist. Nehmen Sie dann die Tablette wie gewohnt ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Brechen Sie die Anwendung von Attrogy ab und kontaktieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Schwellungen des Gesichts, der Lippen, der Zunge, des Rachens, der Arme oder der Beine. Dabei kann es sich um Symptome eines Angioödems handeln (plötzliche Schwellung, die oft allergisch bedingt ist)
- großflächiger, schwerer Hautausschlag mit Hautabschälungen, der mit Fieber, grippeähnlichen Symptomen, Blasen im Mund, an den Augen und/oder an den Genitalien einhergehen kann. Dabei kann es sich um Symptome einer lebensbedrohlichen Reaktion handeln, die als Stevens-Johnson-Syndrom bezeichnet wird.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Anzeichen von Darmblutungen, z. B. Blut im Stuhl, schwarzer, teerartiger Stuhl, Erbrechen von Blut oder dunkler Partikel, die wie Kaffeesatz aussehen.

Andere Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Verdauungsstörungen oder Sodbrennen (Dyspepsie)

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Virusinfektion des Magens
- Magen- und Darmschmerzen (gastrointestinale Schmerzen)
- Durchfall
- Übelkeit
- Erbrechen
- Verstopfung
- Blähungen
- Riss (Perforation) im Magen oder Darm
- Magen- oder Darmblutung
- Magenrückfluss in die Speiseröhre (gastroösophageale Refluxkrankheit)

- Völlegefühl nach dem Verzehr geringer Nahrungsmittelmengen (frühzeitige Sättigung)
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- hoher Augendruck (okuläre Hypertonie)
- Schlafbeschwerden (Schlaflosigkeit)
- Müdigkeit (Fatigue)
- Schläfrigkeit (Somnolenz)
- Ausschlag
- Schwitzen
- Klingeln in den Ohren (Tinnitus)
- Nierenversagen
- Herzinsuffizienz
- Brustkorbschmerz
- Entzündung der Haut (Dermatitis)
- Rötung der Haut (Erythem)
- Bluthochdruck
- Flüssigkeitsansammlung (Ödem)
- verminderte Anteil roter Blutkörperchen (Hämatokrit erniedrigt)
- verstecktes Blut im Stuhl (okkultes Blut positiv)
- ungewöhnlich hoher Proteingehalt im Urin (Proteinurie)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- plötzliche, schwere allergische Reaktion mit übermäßiger Kontraktion des Atemmuskels, die Atembeschwerden verursacht (akute anaphylaktische Reaktion mit Bronchospasmus)
- Flüssigkeitsansammlung im Bereich des Herzens (Angioödem)
- Fieber, Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen, abweichende Leber- oder Nierenwerte, abweichende Blutwerte, Hautausschläge oder Gelbfärbung der Haut (Überempfindlichkeitssyndrom)
- Magen- oder Dünndarmgeschwür (peptischer Ulkus)
- Appetitverlust
- Entzündung der Magenschleimhaut (Gastritis)
- Erbrechen von Blut (Hämatemesis)
- Entzündung kleiner Blutgefäße aufgrund allergischer Reaktionen (Hypersensitivitätsvaskulitis)
- lebensbedrohliche Reaktion mit grippeähnlichen Symptomen und Blasenbildung an Haut, Mund und Genitalien (Epidermolysis acuta toxica)
- Hautreaktion, die rote Flecken oder Stellen auf der Haut verursacht, die wie ein Ziel oder eine Zielscheibenmitte mit einem dunkelroten Zentrum aussehen können, das von hellroten Ringen umgeben ist (Erythema multiforme)
- schwere Hauterkrankung, die zu ausgedehntem Abschälen der oberen Hautschichten führt, mit Fieber (exfoliative Dermatitis), Entzündung des Mundes und der Lippen (ulzerative Stomatitis)
- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis)
- Lichtempfindlichkeit (Photosensitivität)
- Juckreiz (Pruritus)
- Trockenheit der feuchten Körperoberflächen, z. B. der Mundschleimhaut
- Entzündungen im Bereich der Nierentubuli (Nephritis interstitiell)
- Gelbfärbung der Haut und der Augen (Gelbsucht), gelegentlich in Verbindung mit Fieber
- verminderter Gallenfluss aus der Leber aufgrund eines Gallenstaus (Cholestase)
- Leberfunktionsstörung
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Fortschreitende Entzündung des Dickdarms (Verschlimmerung einer Kolitis)
- Verschlimmerung des Morbus Crohn
- Kribbeln oder stechendes Gefühl auf der Haut, Nesselsucht (Urtikaria)
- Schmerzen beim Wasserlassen (Dysurie)

- Nierenprobleme (Nierenfunktionsbeeinträchtigung)
- Kombination von Symptomen wie Schwellung, Bluthochdruck und verringerte Harnausscheidung aufgrund einer Entzündung der Filtereinheiten in den Nieren (nephritisches Syndrom)
- Blut im Urin (Hämaturie)
- schwarzer, teerartiger Stuhl (Melaena)
- Schwächegefühl (Asthenie)
- Herzklopfen
- Bewusstlosigkeit (Synkope)
- Drehschwindel (Vertigo)
- Schwindel
- Kurzatmigkeit (Dyspnoe)
- Nervosität
- Depression
- Halluzinationen
- Verwirrtheit
- vorübergehende Sehstörungen, einschließlich verschwommenen Sehens
- Muskelkrämpfe
- Ameisenlaufen (Parästhesie)
- niedrige Anzahl von Blutplättchen, d. h. der Bestandteile des Blutes, die zur Blutgerinnung beitragen (Thrombozytopenie)
- niedrige Anzahl von Neutrophilen, eine Art weißer Blutkörperchen (Neutropenie)
- sehr niedrige Anzahl einer Art weißer Blutkörperchen namens Granulozyten, die für die Bekämpfung von Infektionen wichtig sind (Agranulozytose)
- Einstellung der Bildung neuer Blutzellen im Knochenmark (Anämie aplastisch)
- übermäßiger Abbau roter Blutkörperchen (hämolytische Anämie)

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen):

- laufende Nase (Rhinitis)
- Asthma
- erhöhte Leberenzymwerte (Transaminasen) im Blutbild
- Entzündung der kleinen Blutgefäße aufgrund allergischer Reaktionen (allergische Vaskulitis)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Attrogy aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem angegebenen Verfalldatum („verw. bis“) nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich. Zum Schutz vor Licht in der Originalverpackung aufbewahren.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder im Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Attrogy enthält

- Der Wirkstoff ist Diflunisal. 1 Tablette enthält 250 mg Diflunisal.
- Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose (E 460), vorverkleisterte Stärke (E 1422), Croscarmellose-Natrium (E 468), hochdisperses hydrophobes Siliciumdioxid (E 551), Magnesiumstearat, Hydroxypropylmethylcellulose (E 464), Macrogol 3350 (E 1521), Titandioxid (E 171), Gelborange S (E 110), gereinigtes Wasser.
Dieses Arzneimittel enthält Gelborange S (E 110), siehe Abschnitt 2.

Wie Attrogy aussieht und Inhalt der Packung

Bei diesem Arzneimittel handelt es sich um eine hellorange, bikonvexe Filmtabletten in einer Kunststoffflasche mit einem Schraubverschluss aus Kunststoff. Es ist in Packungen mit 100 Tabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Purpose Pharma International AB
Grev Turegatan 13b
114 46 Stockholm
Schweden
E-Mail: regulatory@purposepharma.com

Hersteller

SkyePharma Production S.A.S
Zone Industrielle Chesnes Ouest
55 rue du Montmurier
38070 St-Quentin-Fallavier
Frankreich

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM/JJJJ.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar: <https://www.ema.europa.eu>. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.