

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Attrogy 250 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de diflunisal.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene 60 microgramos del colorante amarillo anaranjado (E110).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto, de color naranja claro, con forma de cápsula, biconvexo, con la inscripción «D250» en una cara y liso en la otra. El comprimido tiene una anchura de 6,35 mm y una longitud de 14,29 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Attrogy está indicado para el tratamiento de la amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRh) en pacientes adultos con polineuropatía en estadio 1 o 2.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada de diflunisal es de un comprimido de 250 mg que se toma dos veces al día. Los comprimidos deben tomarse preferiblemente con alimentos para reducir el riesgo de reacciones adversas gastrointestinales (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Diflunisal debe utilizarse con precaución en pacientes de edad avanzada que sean más propensos a las reacciones adversas. No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en ausencia de insuficiencia renal o hepática grave (véanse las secciones 4.3 y 4.4). El tratamiento debe revisarse periódicamente y suspenderse si no se percibe ningún beneficio o se produce intolerancia.

Insuficiencia renal

Dado que diflunisal y sus principales metabolitos se eliminan principalmente por los riñones, su semivida se prolonga en pacientes con una función renal reducida. Diflunisal está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal (RFV de ≤ 30 ml/min) (ver secciones 4.3 y 4.4). No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clase A o B de Child-Pugh). Diflunisal está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh; ver sección 4.3).

Población pediátrica

No existe un uso relevante de diflunisal en la población pediátrica para la indicación de amiloidosis ATTRh.

Forma de administración

Se recomienda tragar los comprimidos enteros, sin triturarlos ni masticarlos, debido al sabor amargo. Los pacientes que estén tomando antiácidos deben dejar un intervalo de 2 horas entre la administración de diflunisal y la administración de medicamentos antiácidos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Ataques asmáticos agudos anteriores, urticaria, rinitis o angioedema precipitados por ácido acetilsalicílico u otros AINE, debido al riesgo de reacción cruzada.

Hemorragia gastrointestinal activa.

Insuficiencia cardíaca grave (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal grave (RFV $\leq$ 30 ml/min) (véase sección 4.4).

Insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C; véase sección 4.4).

Utilización durante el tercer trimestre del embarazo y en las madres en período de lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los pacientes tratados con AINEs a largo plazo, como diflunisal, deben someterse a una supervisión médica regular para vigilar las reacciones adversas. Los pacientes de edad avanzada son especialmente susceptibles a las reacciones adversas de los AINE, especialmente las hemorragias gastrointestinales y la perforación, que pueden ser mortales. No se recomienda el uso prolongado de AINE en estos pacientes. Cuando sea necesario un tratamiento prolongado, se deberá vigilar periódicamente a los pacientes.

Debe evitarse el uso con AINE concomitantes, incluidos inhibidores específicos de la ciclooxigenasa 2 (véase la sección 4.5).

Efectos gastrointestinales

Diflunisal debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de hemorragia gastrointestinal o úlceras. En pacientes con úlceras pépticas activas, el tratamiento solo debe iniciarse si el beneficio potencial del tratamiento supera el riesgo potencial de reacciones adversas.

Se han notificado casos de hemorragia gastrointestinal, ulceración o perforación, que pueden ser mortales, con todos los AINE en cualquier momento durante el tratamiento, con o sin síntomas de advertencia o con una historia previa de acontecimientos gastrointestinales graves. Se debe considerar el establecer una vigilancia estrecha y un tratamiento profiláctico estándar, como los inhibidores de la

bomba de protones, para reducir el riesgo de efectos gastrointestinales causados por los AINE en pacientes con riesgo de sufrir efectos adversos gastrointestinales.

Si se produce hemorragia gastrointestinal o ulceración, debe interrumpirse el tratamiento.

Efectos sobre la función renal

Se han notificado casos de nefritis intersticial aguda con hematuria, proteinuria y ocasionalmente síndrome nefrótico en pacientes tratados con diflunisal.

En pacientes con un flujo sanguíneo renal reducido en los que las prostaglandinas renales desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la perfusión renal, la administración de un AINE puede precipitar la descompensación renal manifiesta. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir esta reacción son aquellos con insuficiencia renal o hepática, diabetes mellitus, edad avanzada, reducción del volumen extracelular, insuficiencia cardíaca congestiva, sepsis o uso concomitante de cualquier medicamento nefrotóxico. Los AINE deben administrarse con precaución y se debe vigilar la función renal en cualquier paciente que pueda tener una reserva renal leve o moderadamente reducida. La interrupción de la terapia con el AINE suele ir seguida de la recuperación hasta el estado previo al tratamiento. Diflunisal no se ha estudiado en pacientes con amiloidosis ATTR con insuficiencia renal grave o enfermedad renal en fase final y no debe utilizarse en estos pacientes (ver sección 4.3).

Dado que diflunisal y sus principales metabolitos conjugados se eliminan principalmente por vía renal, los pacientes con insuficiencia renal significativa deben ser monitorizados estrechamente.

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Se requiere un seguimiento y asesoramiento adecuados para los pacientes con antecedentes de hipertensión o insuficiencia cardíaca congestiva de leve a moderada, ya que se han notificado retención de líquidos y edema asociados con el tratamiento con AINE.

Los datos de los ensayos clínicos y epidemiológicos indican que el uso de algunos AINE (especialmente en dosis altas y en un tratamiento a largo plazo) puede asociarse a un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). No se dispone de datos suficientes para excluir tal riesgo para diflunisal.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica comprobada, enfermedad arterial periférica o enfermedad cerebrovascular solo deben tratarse con diflunisal tras un examen exhaustivo. Debe hacerse una consideración similar antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo, intervalo QTc prolongado).

Infecciones

Diflunisal debe utilizarse con especial cuidado en presencia de una infección existente, ya que puede enmascarar los signos y síntomas habituales de infección.

Función plaquetaria

Diflunisal es un inhibidor de la función plaquetaria. Los pacientes que toman diflunisal y que pueden verse afectados negativamente por cambios en la función plaquetaria, como los que presentan trastornos de la coagulación o los que toman medicamentos anticoagulantes, deben ser vigilados estrechamente.

Efectos oculares

Debido a los informes de hallazgos oculares adversos con los AINE enumerados en la sección 4.8, se recomienda que los pacientes que presenten molestias oculares durante el tratamiento con diflunisal se sometan a evaluaciones oftalmológicas.

Enfermedades respiratorias exacerbadas por los AINE

Diflunisal debe utilizarse con precaución en pacientes que padezcan o tengan antecedentes de asma bronquial. Se ha notificado que los AINE precipitan el broncoespasmo en algunos pacientes.

Efectos hepáticos

Los pacientes en tratamiento con diflunisal que presenten signos o síntomas que sugieran una enfermedad hepática, o en los que se hayan realizado pruebas anormales de la función hepática, deberán ser evaluados para detectar indicios de efectos más graves en la función hepática. Si las pruebas hepáticas anormales persisten o empeoran, si aparecen signos o síntomas de enfermedad hepática o si se producen manifestaciones sistémicas como eosinofilia o erupción cutánea, se debe interrumpir el tratamiento con diflunisal.

Excipientes

Atrogy contiene el colorante amarillo anaranjado de aluminio (E110), que puede provocar reacciones de tipo alérgico.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente «exento de sodio».

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se deben evitar las siguientes combinaciones con diflunisal:

Acetazolamida

Los informes de casos sugieren un mayor riesgo de acidosis metabólica cuando la acetazolamida se utiliza simultáneamente con derivados del ácido salicílico. Los estudios experimentales muestran que los derivados del ácido salicílico, como diflunisal, aumentan la concentración farmacológicamente activa libre de acetazolamida.

Anticoagulantes

Los AINE inhiben la agregación plaquetaria y se ha demostrado que prolongan el tiempo de sangrado en algunos pacientes. Las personas que reciban diflunisal y que padezcan trastornos de la coagulación preexistentes o que estén recibiendo tratamiento anticoagulante concomitante, deben ser vigiladas cuidadosamente. Esto se aplica a todas las terapias anticoagulantes, incluidos los antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, la warfarina), las heparinas y los anticoagulantes orales directos (ACODs, por ejemplo, rivaroxabán). Puede ser necesario ajustar la dosis de los anticoagulantes orales.

Indometacina

Diflunisal reduce la eliminación renal y la glucuronidación de la indometacina, lo que da lugar a un aumento sustancial de los niveles plasmáticos de indometacina.

Metotrexato

Diflunisal puede producir disfunciones renales que dan lugar a una reducción de la excreción del metotrexato. Diflunisal también puede competir por los transportadores de fármacos responsables de excretar el metotrexato (p. ej., OAT1 y OAT3).

Otros AINEs y ácido acetilsalicílico

No se recomienda el uso concomitante de diflunisal y otros AINEs (incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2) debido a la mayor posibilidad de toxicidad gastrointestinal.

Corticosteroides

El riesgo de hemorragia gastrointestinal y úlceras asociadas a los AINE aumenta cuando se utilizan con corticosteroides.

Tacrólimus

Existe un posible aumento del riesgo de nefrotoxicidad cuando los AINE se administran con tacrolimus.

Antiagregantes plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).

Existe un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal cuando se utiliza simultáneamente con AINE.

Combinaciones que requieren precauciones especiales o ajustes de la dosis:

Antiácidos

La administración conjunta de hidróxido de aluminio reduce la absorción de diflunisal. Los medicamentos deben tomarse con un intervalo de 2 horas.

Ciclosporina

La administración de AINE junto con la ciclosporina se ha asociado a un aumento de la toxicidad inducida por la ciclosporina, posiblemente debido a la disminución de la síntesis de la prostaciclina renal. Los AINE deben utilizarse con precaución en pacientes en tratamiento con ciclosporina y la función renal debe monitorizarse cuidadosamente.

Antihipertensivos

Los efectos antihipertensivos de algunos medicamentos para combatir la hipertensión, como los inhibidores de la ECA, los betabloqueantes y los diuréticos, pueden verse reducidos cuando se utilizan de forma concomitante con AINE. Por lo tanto, debe actuarse con cautela al considerar la adición de la terapia AINE al régimen de un paciente que toma un tratamiento antihipertensivo.

Glucósidos cardíacos

Se ha notificado un aumento de la concentración de digoxina sérica con el uso concomitante de ácido acetilsalicílico, indometacina y otros AINE. Por lo tanto, cuando se inicia o se interrumpe el tratamiento concomitante con digoxina y AINE, deben monitorizarse estrechamente los niveles séricos de digoxina.

Diuréticos

Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos. Los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINE.

Litio

El uso concomitante de indometacina con litio produjo una elevación clínicamente relevante del litio plasmático y la reducción de la eliminación renal del litio en pacientes psiquiátricos y sujetos normales con concentraciones plasmáticas de litio en estado continuo. Este efecto se ha atribuido a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y existe la posibilidad de un efecto similar con otros AINE. En consecuencia, cuando se administran de forma concomitante un AINE y litio, se debe observar atentamente al paciente para detectar los signos de toxicidad por litio. Además, debe aumentarse la frecuencia de la monitorización de las concentraciones séricas de litio al inicio de dicha terapia de combinación.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

A partir de la 20ª semana de embarazo, el uso de diflunisal puede causar oligohidramnios como consecuencia de la disfunción renal fetal. Esto puede ocurrir poco después del inicio del tratamiento y suele ser reversible tras la interrupción del tratamiento. Además, se han notificado casos de constricción del conducto arterioso tras el tratamiento en el segundo trimestre, la mayoría de los cuales se resolvieron tras la interrupción del tratamiento. Por lo tanto, durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no debe administrarse diflunisal a menos que sea claramente necesario. Si es necesario el tratamiento con diflunisal, se debe realizar una vigilancia prenatal del oligohidramnios y la constricción del conducto arterioso desde la semana gestacional 20 hasta el tercer trimestre del embarazo (semana 28), cuando diflunisal está contraindicado. El tratamiento con diflunisal debe interrumpirse si se encuentran oligohidramnios o constricción del conducto arterioso.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (constricción/cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal (véase más arriba);

la madre y el neonato, al final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de hemorragia, un efecto antiagregante que puede producirse incluso en dosis muy bajas;
- inhibición de las contracciones uterinas, que producen un parto retardado o prolongado.

Por consiguiente, diflunisal está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (véase la sección 4.3).

Lactancia

Diflunisal se excreta en la leche humana hasta el punto de que es probable que se produzcan efectos sobre el recién nacido/niño lactante. Diflunisal está contraindicado durante la lactancia materna (véase la sección 4.3).

Fertilidad

El uso de diflunisal puede afectar a la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que intentan concebir. En mujeres que tengan dificultades para concebir o cuya infertilidad esté siendo investigada, debe considerarse la retirada de diflunisal.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se espera que la influencia de diflunisal sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes e importantes notificadas en relación con diflunisal son gastrointestinales.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA (SOC) y las categorías de frecuencia utilizando la convención estándar: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raros ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1 Lista tabulada de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raros
Infecciones e infestaciones		Gastroenteritis vírica		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica	
Trastornos del sistema inmunitario			Reacción anafiláctica aguda con broncoespasmo, angioedema, vasculitis por hipersensibilidad, síndrome de hipersensibilidad	
Trastornos psiquiátricos			Depresión, alucinaciones, nerviosismo, confusión	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, mareo, somnolencia, insomnio	Vértigo, sensación de mareo, parestesias	
Trastornos oculares		Hipertensión ocular	Perturbaciones visuales transitorias, incluida la visión borrosa	
Trastornos del oído y del laberinto		Tinnitus		
Trastornos cardíacos		Insuficiencia cardíaca	Palpitaciones, síncope	
Trastornos vasculares		Hipertensión		Vasculitis alérgica
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			Disnea	Rinitis, asma
Trastornos gastrointestinales	Dispepsia	Dolor gastrointestinal, diarrea, náuseas, vómitos, estreñimiento, flatulencia, perforación gastrointestinal y sangrado, enfermedad de reflujo gastroesofágico	Úlcera péptica, anorexia, gastritis, hematemesis, melena, estomatitis ulcerosa, exacerbación de la colitis y enfermedad de Crohn	
Trastornos hepatobiliares			Ictericia, acompañada a veces con fiebre, colestasis, anormalidad de la función hepática, hepatitis	Elevación de las transaminasas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raros
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea, sudoración, dermatitis, eritema	Prurito, sequedad de las mucosas, estomatitis, fotosensibilidad, urticaria, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrosis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			Calambres musculares	
Trastornos renales y urinarios		Insuficiencia renal, proteinuria	Disuria, insuficiencia renal, nefritis intersticial, hematuria, síndrome nefrótico	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga, edema, edema periférico, dolor torácico, saciedad precoz,	Astenia, pérdida de apetito	
Investigaciones		Sangre oculta positiva, disminución del hematocrito		

Se ha notificado un síndrome de hipersensibilidad aparente en unos pocos pacientes tratados con diflunisal. Este síndrome manifiesta los siguientes síntomas: fiebre, escalofríos, reacciones cutáneas de distinta gravedad, cambios en la función hepática, ictericia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, adenitis, artralgia, mialgia, artritis, anorexia, desorientación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Los signos y síntomas más comunes observados con la sobredosis son somnolencia, mareo, vómitos, náuseas, dolor epigástrico, hemorragia gastrointestinal, diarrea, hiperventilación, taquicardia, sudoración, tinnitus, desorientación, estupor, excitación y coma. También se han notificado casos de disminución de la producción de orina y parada cardiorrespiratoria. La dosis más baja de diflunisal administrado solo en la que se comunicó el fallecimiento del paciente fue de 15 g. También se ha reportado muerte por una sobredosis mixta de medicamentos que incluía 7,5 g de diflunisal.

En caso de sobredosis reciente, el estómago debe vaciarse induciendo el vómito o mediante lavado gástrico. El paciente debe ser observado cuidadosamente y recibir un tratamiento sintomático y de apoyo.

Para facilitar la eliminación urinaria del fármaco, intente mantener la función renal. Debido al alto grado de unión de las proteínas, no se recomienda hemodiálisis. Controlar la función renal y hepática, así como el estado clínico del paciente. Las convulsiones deben tratarse con medicación anticonvulsiva.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Ácido salicílico y derivados.
Código ATC: NO2BA11

Mecanismo de acción

Diflunisal es un potente estabilizador de la transtiretina tetramérica (TTR), que estabiliza efectivamente los tetrámeros frente a la disociación con los monómeros TTR responsables de la patología de la amiloidosis.

Eficacia clínica y seguridad

Metodología

La eficacia y la seguridad de la diflunisal se investigaron en un ensayo clínico internacional, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. N = 130 pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir 250 mg de diflunisal dos veces al día (N = 64) o un placebo equivalente (N = 66) durante 2 años. Los pacientes tenían entre 18 y 75 años de edad, presentaban depósito de amiloide demostrado mediante biopsia, genopositividad TTR mutante, signos clínicos de neuropatía periférica o autonómica y pasaban habitualmente más del 50 % de las horas de vigilia fuera de la cama o de la silla (estado funcional ECOG < 3). Entre las exclusiones se incluyeron otras causas de polineuropatía sensoriomotora, expectativas de supervivencia limitadas (< 2 años), trasplante hepático previo, insuficiencia cardíaca congestiva grave (clase IV NYHA), insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina estimado < 30 ml/min) y anticoagulación continua. La distribución de mutaciones de los pacientes estudiados fue V30M (n=71), L58H (n=15), T60A (n=15), S50R (n=4), F64L (n=4), D38A, S77Y, E89Q & V122I (n=2 cada uno), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S & I107F (n=1 cada uno).

La variable primaria, la diferencia en la progresión de la polineuropatía entre tratamientos, se midió mediante la puntuación de afectación de la neuropatía más 7 pruebas nerviosas (NIS+7). Las puntuaciones de NIS + 7 oscilan entre 0 (ausencia de déficits neurológicos) y 270 puntos (sin función nerviosa periférica detectable).

Resultados

Los pacientes tenían una edad media de 60,2 años y una puntuación media de NIS+7 de 55,3 unidades en el estado inicial. El 66,9 % de los pacientes eran varones y el 78,5 % eran de raza blanca. 122/130 pacientes (93,8 %) padecían una enfermedad de la FAP de la fase 1 o 2.

Las características basales, el genotipo TTR y la estadificación de polineuropatía fueron similares entre los grupos de tratamiento. Casi un tercio (30,8 %) de los pacientes necesitaron apoyo al caminar y 4 pacientes de cada grupo de tratamiento estaban en silla de ruedas (FAP, fase 3). Las medidas de resultados no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos en el momento de la inscripción.

El 51,5 % de los pacientes interrumpieron el estudio antes de completar el período de 2 años de tratamiento (el 42,2 % de los pacientes aleatorizados a diflunisales y el 60,6 % de los pacientes aleatorizados a placebo). La progresión de la enfermedad y el trasplante ortostático de hígado fueron los principales motivos para abandonar el tratamiento. El análisis indicó que el abandono del tratamiento iba precedido de un estado de empeoramiento significativo de la enfermedad. Los pacientes que abandonaron el estudio después de 12 meses tuvieron una puntuación NIS + 7 significativamente mayor a los 12 meses. A continuación se presenta el análisis ITT:

Tabla 2 **Resultados del análisis longitudinal en la población ITT**

Variable	Puntuación de referencia		Diferencia media deducida del placebo en el mes 12 (IC del 95 %)	Diferencia media deducida del placebo en el mes 24 (IC del 95 %)
	Diffunisal	Placebo		
NIS + 7 (criterio de valoración principal)	51,57	59,00	6,4 (1,2, 11,6) p = 0,017	18,0 (9,9, 26,2) p < 0,001

Los resultados fueron independientes del sexo, la región geográfica y la gravedad de la enfermedad en el momento de la entrada.

La mayoría de los pacientes estudiados (77,7 %) presentaban una de las 3 variantes TTR localizadas más comunes. Hay al menos otras 100 mutaciones potenciales en un solo sitio asociadas con la posibilidad de causar amiloidosis TTR. De ellas, 19 estuvieron representadas en el juicio. Se espera que el mecanismo de acción de la diflunisal sea traducible a todas las variantes del TTR y que los resultados del ensayo sean válidos independientemente de la mutación subyacente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Diflunisal se absorbe casi completamente cuando se utiliza en dosis terapéuticas. Las concentraciones plasmáticas máximas se producen en un plazo de 2 a 3 horas. La comida influye en la velocidad de absorción de diflunisal, pero no en el grado de absorción.

Distribución

El grado de unión a proteínas en el plasma es elevado; aproximadamente el 98-99 % de la diflunisal en el plasma se une a proteínas.

A la dosis clínica de 250 mg dos veces al día, las concentraciones plasmáticas de diflunisal en estado estacionario se alcanzan después de 4-5 días y la semivida de eliminación plasmática de diflunisal es de 8-10 horas. A dosis repetidas más altas de diflunisal dos veces al día, el tiempo hasta las concentraciones en estado estacionario de diflunisal y la semivida de eliminación plasmática se incrementan proporcionalmente a la dosis.

Metabolismo

No se han identificado metabolitos de diflunisal en el plasma humano. Diflunisal se metaboliza ampliamente principalmente en el hígado mediante enzimas de conjugación de fase 2 y sus conjugados se han identificado en la orina.

Eliminación

En los seres humanos, diflunisal se metaboliza principalmente para formar dos conjugados de glucurónido y un conjugado de sulfato, que son hidrosolubles y excretados en la orina. Diflunisal también se excreta en cantidades menores en la orina, aproximadamente el 5 % de la dosis administrada. No se espera que la edad, el peso, el sexo y el origen étnico tengan un efecto significativo en la eliminación de diflunisal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico, además de los ya mencionados en otras secciones de esta ficha técnica o resumen de las características del producto. Sin embargo, basándose en las dosis/dosis equivalentes en humanos, las exposiciones a los niveles sin efecto adverso observado (NOAEL) en los diferentes estudios fueron solo ligeramente superiores o incluso inferiores a las de los pacientes que recibieron la dosis máxima recomendada en humanos.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Diflunisal no ha demostrado efectos sobre la fertilidad en ratas, pero se ha demostrado que aumenta la duración del período de gestación en ratas. Diflunisal no ha mostrado ninguna evidencia de toxicidad para el desarrollo en ratones, ratas y monos cynomolgus. La anemia hemolítica materna grave fue inducida de manera unívoca en los conejos, lo que dio lugar a diversas toxicidades para el desarrollo en los fetos.

Toxicidad en animales juveniles

Los datos indican que diflunisal es más tóxico para las ratas y los perros neonatos que para los animales adultos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina (E460) (PH 101)
Almidón pregelatinizado (E1422)
Croscarmelosa sódica (E468)
Sílice coloidal hidrofóbica (E551)
Estearato de magnesio
Hidroxipropilmetilcelulosa (E464) 2910 E5/Hipromelosa
Macrogol 3350 (E 1521)
Dióxido de titanio (E171)
Laca de aluminio amarillo anaranjado (E110)
Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de HDPE con tapón de rosca de polipropileno a prueba de niños y a prueba de manipulaciones con un revestimiento. Tamaño del envase: 100 comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Purpose Pharma International AB
Grev Turegatan 13b
114 46 Estocolmo
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1929/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DE LA CAJA Y DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Attrogy 250 mg comprimidos recubiertos con película
diflunisal

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 250 mg de diflunisal.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Amarillo anaranjado FCF (E 110)

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película

100 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Para mayor información consultar el prospecto.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Purpose Pharma International AB
114 46 Estocolmo
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/25/1929/0001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Attrogy [solo en el embalaje exterior]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Attrogy 250 mg comprimidos recubiertos con película diflunisal

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Attrogy y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Attrogy
3. Cómo usar Attrogy
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Attrogy
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Attrogy y para qué se utiliza

Attrogy contiene el principio activo diflunisal.

Attrogy se utiliza en:

- adultos para el tratamiento de la amiloidosis familiar por transtiretina en estadio 1 con polineuropatía, una enfermedad hereditaria en la que se acumulan unas fibras denominadas fibrillas amiloides en los tejidos de todo el organismo, también alrededor de los nervios. En la etapa 1, las personas experimentan síntomas como hormigueo, entumecimiento o debilidad, especialmente en las piernas o los pies;
- adultos para el tratamiento de la amiloidosis familiar por transtiretina en estadio 2 con polineuropatía, una enfermedad hereditaria en la que se acumulan unas fibras denominadas fibrillas amiloides en los tejidos de todo el organismo, también alrededor de los nervios. En la etapa 2, las personas pueden experimentar hormigueo, entumecimiento o debilidad más intensos en las manos y los pies, lo que dificulta caminar o realizar tareas cotidianas.

En los pacientes con amiloidosis familiar por Transtiretina (AhTTR), una proteína llamada transtiretina es defectuosa y se descompone con facilidad. La proteína descompuesta forma una sustancia fibrosa, conocida como fibrillas amiloides, que se acumula en los tejidos y órganos de todo el cuerpo, impidiéndoles funcionar con normalidad.

Attrogy estabiliza la transtiretina al unirse a ella para que se estabilice y deje de romperse. Esto impide que partes de la proteína anormal formen las fibrillas amiloides nocivas.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Attrogy

No use Attrogy

- si es alérgico al diflunisal o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

- si ha experimentado previamente síntomas como asma aguda, erupción cutánea, secreción nasal o inflamación de la piel después de tomar medicamentos que contengan ácido acetilsalicílico (una sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y reducir la fiebre) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (p. ej., ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco, celecoxib) utilizados para la fiebre, el dolor y la inflamación.
- si tiene hemorragias en el estómago o los intestinos
- si padece insuficiencia cardíaca;
- si tiene problemas renales graves;
- si tiene problemas hepáticos graves;
- si se encuentra en el 3.^{er} trimestre del embarazo;
- si está en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico antes de utilizar Attrogy

- Si está tomando medicamentos AINE (por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco o celecoxib), especialmente si tiene más de 65 años de edad, debe hablar con su médico antes de tomar este medicamento.
- si tiene o ha tenido úlceras en el estómago o los intestinos;
- si tiene antecedentes de problemas cardíacos o de la circulación sanguínea, como tensión arterial alta, si el corazón no bombea sangre con la suficiente eficacia, causando dificultad para respirar, cansancio e hinchazón de los tobillos, cardiopatía causada por el estrechamiento o bloqueo de los vasos sanguíneos que aportan sangre al músculo cardíaco, disminución del flujo sanguíneo en las arterias de las piernas y los brazos, enfermedad de los vasos sanguíneos que aportan sangre al cerebro;
- si tiene niveles elevados de lípidos (p. ej., colesterol) en sangre, si fuma o presenta algún tipo de anomalía eléctrica del corazón llamada «síndrome de QT largo»;
- si sus riñones tienen una función reducida o si tiene diabetes, ya que existe el riesgo de desarrollar problemas renales si se deshidrata. Por la misma razón, pregúntele a su médico antes de usarlo, si no ha bebido líquidos durante un periodo de tiempo o ha perdido líquido debido a vómitos continuos o diarrea.
- si el corazón o el hígado tienen una función reducida o presenta una función hepática anormal, si tiene problemas con la forma de coágulos de sangre o si está tomando medicamentos utilizados para diluir la sangre;
- si tiene signos o síntomas de una infección;
- si tiene problemas con los ojos o si presenta nuevos problemas oculares, ya que se recomienda que se revisen los ojos;
- si tiene o ha tenido con anterioridad asma o problemas respiratorios;

Niños y adolescentes

Attrogy no está indicado en niños o adolescentes menores de 18 años de edad, ya que no presentan síntomas de amiloidosis familiar por transtiretina.

Otros medicamentos y Attrogy

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Es especialmente importante si utiliza alguno de los siguientes medicamentos:

- antiácidos que contienen hidróxido de aluminio (utilizados para el ardor de estómago). Si está tomando antiácidos, debe dejar un intervalo de 2 horas entre la toma de Attrogy y la toma de los medicamentos antiácidos.
- acetazolamida (utilizada para glaucoma),
- metotrexato (utilizado para el cáncer y el reumatismo),
- warfarina y otros medicamentos orales anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios (utilizados para prevenir la formación de coágulos de sangre),
- ácido acetilsalicílico (una sustancia presente en muchos medicamentos utilizados para aliviar el dolor y reducir la fiebre),
- indometacina y otros AINE (utilizados para aliviar la fiebre, el dolor y la inflamación),
- ciclosporina y tacrolimus (utilizados para prevenir el rechazo de los órganos trasplantados),

- medicamentos utilizados para hipertensión arterial o arritmias,
- diuréticos, p. ej., hidroclorotiazida, furosemida, amilorida (utilizada para la retención de líquidos),
- litio (utilizado para el trastorno bipolar),
- corticosteroides (utilizados para tratar la inflamación),
- inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina comúnmente conocidos como SSRI (utilizados para la depresión).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Embarazo

No debe tomar Attrogy durante los primeros 6 meses de embarazo a menos que sea absolutamente necesario y lo recomiende su médico. **No** tome Attrogy si se encuentra en los últimos 3 meses de embarazo.

Este medicamento puede dañar al feto o causar problemas durante el parto. Puede causar problemas renales y cardíacos en el feto. Puede afectarle a usted y a la tendencia de su bebé a sangrar y puede retrasar o prolongar el parto.

Si toma este medicamento durante más de unos días a partir de la semana 20 de embarazo, su médico le recomendará que realice un seguimiento adicional. Esto se debe a que Attrogy puede causar problemas renales en el feto, lo que puede dar lugar a niveles bajos del líquido que rodea al bebé en el útero (oligohidramnios) o puede estrechar un vaso sanguíneo (conducto arterioso) en el corazón del bebé. Debe dejar de tomar este medicamento antes de la semana 28 de su embarazo.

Lactancia

No utilice Attrogy si está en periodo de lactancia. El principio activo de Attrogy, diflunisal, pasa a la leche materna humana.

Fecundidad

El uso de Attrogy puede reducir la fertilidad en las mujeres y no se recomienda en las mujeres que intentan concebir.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que este medicamento influya en su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

Attrogy contiene el colorante amarillo anaranjado FCF (E 110)

Pueden provocar reacciones de tipo alérgico.

Attrogy contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23mg) por comprimido, es decir, es esencialmente «exento de sodio».

3. Cómo usar Attrogy

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada es de un comprimido de 250 mg que se toma dos veces al día.

Se recomienda que trague los comprimidos enteros. No se recomienda triturar ni masticar los comprimidos debido a un posible sabor amargo. Es preferible tomar los comprimidos junto con los alimentos para reducir el riesgo de efectos no deseados en el estómago y los intestinos. Si está tomando antiácidos, deje pasar 2 horas antes de tomar los comprimidos de Attrogy.

Si toma más Attrogy del que debe

Póngase inmediatamente en contacto con un médico o farmacéutico para obtener asesoramiento.

Si olvidó tomar Attrogy

Si ha olvidado tomar una dosis, espere hasta que sea el momento de tomar la siguiente dosis. A continuación, tome el comprimido como de costumbre.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves

Deje de tomar Attrogy y póngase en contacto con su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- hinchazón de la cara, los labios, la lengua, la garganta, el brazo o las piernas. Estos pueden ser síntomas de angioedema (hinchazón repentina causada a menudo por una reacción alérgica).
- una erupción cutánea intensa y extendida con descamación de la piel, que puede ir acompañada de fiebre, síntomas de tipo gripal, ampollas en la boca, los ojos y/o los genitales. Estos pueden ser síntomas de una reacción potencialmente mortal conocida como síndrome de Stevens Johnson.

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes):

- signos de sangrado intestinal tales como sangre en las heces (heces/mociones), heces negras alquitranadas, vómitos con sangre o partículas oscuras que se parecen a los granos de café.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Indigestión o ardor de estómago (dispepsia)

Frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 pacientes):

- infección viral del estómago
- dolor de estómago e intestino (gastrointestinal)
- diarrea
- náuseas
- vómitos
- estreñimiento
- gases (flatulencia)
- un desgarrar (perforación) en el estómago o el intestino
- hemorragia en el estómago o el intestino
- flujo hacia atrás del contenido de ácido estomacal hacia el tubo que conecta la boca con el estómago (enfermedad de reflujo gastroesofágico)
- sensación de estar lleno después de comer una pequeña cantidad de alimento (sensación de saciedad temprana)
- dolor de cabeza
- mareos

- presión ocular elevada (hipertensión ocular)
- dificultades para dormir (insomnio)
- cansancio (fatiga)
- sensación de sueño (somnolencia)
- erupción cutánea
- sudoración
- zumbido en los oídos (acúfenos)
- insuficiencia renal
- insuficiencia cardíaca (cardiaca)
- dolor de pecho
- inflamación de la piel (dermatitis)
- enrojecimiento de la piel (eritema)
- presión arterial elevada (hipertensión)
- retención de líquidos (edema).
- disminución del porcentaje de glóbulos rojos (disminución del hematocrito)
- sangre oculta en las heces (sangre oculta positiva)
- nivel anormalmente elevado de proteínas en la orina (proteinuria)

Poco frecuentes: pueden afectar a 1 de cada 100 personas

- reacción alérgica súbita grave con contracción excesiva del músculo de la vía aérea que provoca dificultad para respirar (reacción anafiláctica aguda con broncoespasmo)
- retención de líquidos alrededor del corazón (angioedema)
- fiebre, escalofríos, dolor muscular o articular, resultados anormales en las pruebas hepáticas o renales, resultados anormales en los análisis de sangre, erupciones cutáneas o coloración amarillenta de la piel (síndrome de hipersensibilidad)
- úlceras en el estómago o en el intestino delgado (úlceras pépticas)
- pérdida del apetito
- inflamación del revestimiento del estómago (gastritis)
- vómitos con sangre (hematemesis)
- inflamación de los vasos sanguíneos pequeños debido a reacciones de tipo alérgico (vasculitis por hipersensibilidad)
- reacción potencialmente mortal con efectos similares a la gripe y formación de ampollas en la piel, la boca, los ojos y los genitales (necrólisis epidérmica tóxica)
- Una reacción cutánea que causa puntos rojos o manchas en la piel, que pueden parecer una diana o un «ojo de buey» con un centro de color rojo oscuro rodeado de anillos rojos más pálidos (eritema multiforme).
- una afección cutánea grave que causa pérdida y descamación generalizadas de las capas superiores de la piel, acompañada de fiebre (dermatitis exfoliativa) inflamación de la boca y los labios (estomatitis ulcerosa)
- inflamación de la mucosa de la boca (estomatitis)
- sensibilidad a la luz (fotosensibilidad)
- picor (pruritus)
- sequedad de las superficies húmedas del cuerpo, como el revestimiento de la boca (membranas mucosas)
- inflamación alrededor de los túbulos renales (nefritis intersticial)
- coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia), en ocasiones en combinación con fiebre
- reducción del flujo de bilis desde el hígado debido a una obstrucción (colestasis)
- alteración de la función hepática
- inflamación del hígado (hepatitis)
- empeoramiento de la inflamación del colon (exacerbación de la colitis)
- empeoramiento de la enfermedad de Crohn
- hormigueo o sensación de pinchazos en la piel, erupción cutánea (urticaria),
- micción dolorosa (disuria)
- problemas renales (insuficiencia renal)

- una combinación de síntomas como hinchazón, hipertensión y disminución de la producción de orina, debido a la inflamación de las unidades de filtrado en los riñones (síndrome nefrítico)
- sangre en la orina (hematuria)
- heces de color negro alquitrán (melena)
- sensación de debilidad (astenia)
- palpitaciones
- desmayos (síncope)
- sensación de mareo (vértigo)
- sensación de mareo
- dificultad para respirar (disnea)
- sensación de nerviosismo
- depresión
- alucinaciones
- confusión
- perturbaciones visuales temporales, incluida la visión borrosa
- calambres musculares
- alfileres y agujas (parestias)
- niveles bajos de plaquetas, componentes que contribuyen a la coagulación de la sangre (trombocitopenia)
- bajos niveles de neutrófilos, un tipo de glóbulos blancos (neutropenia)
- niveles muy bajos de un tipo de glóbulos blancos llamados granulocitos, que son importantes para combatir las infecciones (agranulocitosis)
- la médula ósea deja de producir nuevos glóbulos sanguíneos (anemia aplásica)
- descomposición excesiva de los glóbulos rojos (anemia hemolítica)

Muy raros (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 000 personas)

- goteo nasal (rinitis)
- asma
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas (transaminasas) observado en los análisis de sangre
- inflamación de los vasos sanguíneos capilares debida a una alergia (vasculitis alérgica).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Attrogy

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja después de la fecha de CADUCIDAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Attrogy

- El principio activo es diflunisal. 1 comprimido contiene 250 mg de diflunisal.
- Los demás componentes son celulosa microcristalina (E460), almidón pregelatinizado (E1422), croscarmelosa sódica (E468), sílice, coloidal hidrofóbico (E551), estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa (E464), macrogol 3350 (E1521), dióxido de titanio (E171), amarillo anaranjado FCF (E 110) y agua purificada.

Este medicamento contiene el colorante amarillo anaranjado FCF (E 110), véase la sección 2.

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento es un comprimido de color naranja claro, recubierto con película biconvexa, en un frasco de plástico con tapón de rosca de plástico. Se presenta en envases que contienen 100 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

Purpose Pharma International AB

Grev Turegatan 13b

114 46 Estocolmo

Suecia

Correo electrónico: regulatory@purposepharma.com

Responsable de la fabricación

SkyePharma Production S.A.S.

Zone Industrielle Chesnes Ouest

55 Rue Du Montmurier

38070 Saint Quentin Fallavier

Francia

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.