

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Attrogy 250 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 250 mg de diflunisal.

Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé contient 60 microgrammes de colorant jaune orangé (E110).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé orange clair, en forme de capsule, enrobé biconvexe, gravé « D250 » sur une face et uni sur l'autre. Le comprimé est d'une largeur de 6,35 mm et d'une longueur de 14,29 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Attrogy est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes présentant une polyneuropathie de stade 1 ou 2.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée de diflunisal est d'un comprimé de 250 mg deux fois par jour. Les comprimés doivent de préférence être pris avec de la nourriture afin de réduire le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Patients âgés

Le diflunisal doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés qui sont plus exposés aux effets indésirables. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) en l'absence d'insuffisance rénale ou hépatique sévère (voir ci-dessous et rubriques 4.3 et 4.4). Le traitement doit être évalué à intervalles réguliers et arrêté en cas d'absence de bénéfice ou en cas d'intolérance.

Insuffisance rénale

Étant donné que le diflunisal et ses principaux métabolites sont éliminés principalement par les reins, sa demi-vie est prolongée chez les patients présentant une fonction rénale réduite. Le diflunisal est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale ($\text{DFG} \leq 30 \text{ ml/min}$) (voir rubriques 4.3 et 4.4). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Le diflunisal est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh ; voir rubrique 4.3).

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée du diflunisal dans la population pédiatrique dans l'indication de l'amylose hATTR.

Mode d'administration

Il est recommandé d'avaler les comprimés entiers, non écrasés ou mâchés, en raison de leur goût amer. Les patients qui prennent des anti-acides doivent laisser un intervalle de 2 heures entre la prise de diflunisal et la prise de médicaments anti-acidiques.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédents de crises aiguës d'asthme, d'urticaire, de rhinite ou d'angioedème précipitées par l'acide acétylsalicylique ou d'autres AINS, en raison d'un risque de réaction croisée.

Saignement gastro-intestinal actif.

Insuffisance cardiaque sévère (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale sévère ($\text{DFG} \leq 30 \text{ ml/min}$) (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh ; voir rubrique 4.4).

Utilisation pendant le troisième trimestre de grossesse et pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde particulières et précautions d'emploi

Les patients traités par des AINS à long terme, tels que le diflunisal, doivent faire l'objet d'une surveillance médicale régulière afin de surveiller l'apparition d'effets indésirables. Les patients âgés sont particulièrement sensibles aux effets indésirables des AINS, en particulier les saignements et les perforations gastro-intestinales, qui peuvent être fatals. L'utilisation prolongée des AINS chez ces patients est déconseillée. Si un traitement prolongé est nécessaire, les patients doivent être contrôlés régulièrement.

L'utilisation concomitante d'AINS, y compris d'inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase-2, doit être évitée (voir rubrique 4.5).

Effets gastro-intestinaux

Le diflunisal doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcères. Chez les patients présentant un ulcère peptique actif, le traitement ne doit être instauré que si le bénéfice potentiel du traitement l'emporte sur le risque potentiel d'effets indésirables.

Des saignements gastro-intestinaux, ulcérations ou perforations, pouvant être fatals, ont été rapportés avec tous les AINS à tout moment du traitement, avec ou sans symptômes annonciateurs ou antécédents d'événements gastro-intestinaux graves. Une surveillance étroite et des soins prophylactiques standard, tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, visant à réduire le risque

d'effets gastro-intestinaux causés par les AINS doivent être envisagés chez les patients présentant un risque d'effets indésirables gastro-intestinaux.

En cas de saignement gastro-intestinal ou d'ulcération, le traitement doit être interrompu.

Effets rénaux

Des cas de néphrite interstitielle aiguë accompagnée d'hématurie, de protéinurie, et parfois d'un syndrome néphrotique, ont été rapportés chez des patients recevant du diflunisal.

Chez les patients dont le flux sanguin rénal est réduit et chez lesquels les prostaglandines rénales jouent un rôle majeur dans le maintien de la perfusion rénale, l'administration d'un AINS peut entraîner une décompensation rénale manifeste. Les patients les plus exposés à ce risque sont ceux présentant un dysfonctionnement rénal ou hépatique, un diabète sucré, un âge avancé, une perte de volume extracellulaire, une insuffisance cardiaque congestive, une septicémie ou l'utilisation concomitante de tout médicament néphrotoxique. Un AINS doit être administré avec prudence et la fonction rénale doit être surveillée chez tout patient susceptible d'avoir une réserve rénale légèrement ou modérément réduite. L'arrêt du traitement par AINS est généralement suivi d'un rétablissement à l'état antérieur au traitement. Le diflunisal n'a pas été étudié chez les patients atteints d'amylose ATTR présentant une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale au stade terminal et ne doit pas être utilisé chez ces patients (voir rubrique 4.3).

Étant donné que le diflunisal et ses principaux métabolites conjugués sont éliminés principalement par les reins, les patients présentant une insuffisance rénale importante doivent être étroitement surveillés.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance et des conseils appropriés sont nécessaires pour les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, étant donné que des cas de rétention hydrique et d'œdème ont été rapportés en association avec le traitement par AINS.

Les essais cliniques et les données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier à des doses élevées et dans le cadre d'un traitement à long terme) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont insuffisantes pour exclure un tel risque pour le diflunisal.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique avérée, une maladie artérielle périphérique et/ou une maladie cérébrovasculaire ne doivent être traités par diflunisal qu'après un examen approfondi. Une attention similaire doit être apportée avant d'entamer un traitement à plus long terme des patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme, allongement de l'intervalle QTc).

Infections

Le diflunisal doit être utilisé avec une précaution particulière en présence d'une infection existante, car il peut masquer les signes et symptômes habituels de l'infection.

Fonction plaquettaire

Le diflunisal est un inhibiteur de la fonction plaquettaire. Les patients prenant du diflunisal qui peuvent être affectés par des modifications de la fonction plaquettaire, tels que ceux présentant des troubles de la coagulation ou ceux prenant des médicaments anticoagulants, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Effets oculaires

En raison de rapports d'effets indésirables oculaires associés aux AINS, tels qu'énumérés à la rubrique 4.8, il est recommandé que les patients qui développent des troubles oculaires au cours d'un traitement par diflunisal fassent l'objet d'évaluations ophtalmologiques.

Maladie respiratoire exacerbée par des AINS

Le diflunisal doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant ou présentant des antécédents d'asthme bronchique. Chez certains patients, il a été rapporté que les AINS précipitaient un bronchospasme.

Effets hépatiques

Un patient traité par diflunisal présentant des signes ou des symptômes suggérant une maladie hépatique, ou chez lequel des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique ont été constatés, doit être évalué afin de détecter des effets plus graves sur la fonction hépatique. Si des tests hépatiques anormaux persistent ou s'aggravent, en cas d'apparition de signes ou de symptômes d'une maladie du foie ou de manifestations systémiques telles qu'une éosinophilie ou une éruption cutanée, le traitement par diflunisal doit être interrompu.

Excipients

Attrogy contient l'agent colorant azoïque laque d'aluminium jaune orangé (E110), qui peut provoquer des réactions allergiques.

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les associations suivantes avec le diflunisal doivent être évitées :

Acétazolamide

Des rapports de cas suggèrent un risque accru d'acidose métabolique en cas d'utilisation concomitante d'acétazolamide et de dérivés de l'acide salicylique. Des études expérimentales montrent que les dérivés de l'acide salicylique, tels que le diflunisal, augmentent la concentration pharmacologiquement active libre d'acétazolamide.

Anticoagulants

Les AINS inhibent l'agrégation plaquettaire et il a été démontré qu'ils prolongent la durée des saignements chez certains patients. Les patients traités par diflunisal qui présentent des troubles de la coagulation préexistants ou qui suivent un traitement anticoagulant concomitant doivent faire l'objet d'un suivi attentif. Cela s'applique à tous les traitements anticoagulants, y compris les antagonistes de la vitamine K (par exemple la warfarine), les héparines et les anticoagulants oraux directs (ACOD, par exemple le rivaroxaban). Un ajustement de la posologie des anticoagulants oraux peut être nécessaire.

Indométhacine

Le diflunisal réduit la clairance rénale et la glucuronidation de l'indométhacine, ce qui entraîne une augmentation substantielle des taux plasmatiques d'indométhacine.

Méthotrexate

Le diflunisal peut provoquer une insuffisance rénale entraînant une diminution de l'excrétion du méthotrexate. Le diflunisal peut également concurrencer les transporteurs de médicaments responsables de l'excrétion du méthotrexate (par exemple OAT1 et OAT3).

Autres AINS et acide acétylsalicylique

L'utilisation concomitante de diflunisal et d'autres AINS (y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2) n'est pas recommandée en raison du risque accru de toxicité gastro-intestinale.

Corticostéroïdes

Le risque de saignements gastro-intestinaux et d'ulcération associé aux AINS est accru en cas d'utilisation avec des corticostéroïdes.

Tacrolimus

Il existe un risque accru possible de néphrotoxicité lorsque des AINS sont administrés avec le tacrolimus.

Agents antiplaquettaires et inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS).

Il existe un risque accru de saignement gastro-intestinal en cas d'utilisation concomitante avec des AINS.

Associations nécessitant des précautions particulières ou des ajustements posologiques :

Anti-acides

L'administration concomitante d'hydroxyde d'aluminium réduit l'absorption du diflunisal. Les médicaments doivent être pris à 2 heures d'intervalle.

Ciclosporine

L'administration concomitante d'AINS et de ciclosporine a été associée à une augmentation de la toxicité induite par la ciclosporine, probablement due à une diminution de la synthèse de la prostacycline rénale. Les AINS doivent être utilisés avec prudence chez les patients prenant de la ciclosporine, et la fonction rénale doit être surveillée attentivement.

Antihypertenseurs

Les effets antihypertenseurs de certains médicaments antihypertenseurs, dont les inhibiteurs de l'ECA, les bêtabloquants et les diurétiques, peuvent être réduits en cas d'utilisation concomitante avec des AINS. Il convient donc de faire preuve de prudence en envisageant l'ajout de la thérapie par AINS au régime d'un patient prenant un traitement antihypertenseur.

Glycosides cardiaques

Une augmentation de la concentration sérique de digoxine a été signalée en cas d'utilisation concomitante d'acide acétylsalicylique, d'indométhacine et d'autres AINS. Par conséquent, en cas d'instauration ou d'interruption d'un traitement concomitant par la digoxine et les AINS, les taux sériques de digoxine doivent être étroitement surveillés.

Diurétiques

Les AINS peuvent réduire l'effet des diurétiques. Les diurétiques peuvent accroître le risque de néphrotoxicité des AINS.

Lithium

L'utilisation concomitante d'indométhacine avec le lithium a entraîné une élévation cliniquement significative du lithium plasmatique et une diminution de la clairance rénale du lithium chez des patients psychiatriques et chez des sujets sains présentant des concentrations plasmatiques de lithium à l'état d'équilibre. Cet effet a été attribué à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et il est possible que d'autres AINS aient un effet similaire. Par conséquent, quand un AINS et du lithium sont donnés concomitamment, le patient doit être surveillé attentivement afin de détecter tout signe de toxicité du lithium. En outre, la fréquence de surveillance des concentrations sériques de lithium doit être augmentée au début d'un tel traitement combiné.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

À partir de la 20^e semaine de grossesse, l'utilisation du diflunisal peut provoquer un oligohydramnios résultant d'un dysfonctionnement rénal fœtal. Ceci peut survenir peu après le début du traitement et est généralement réversible à l'arrêt du traitement. En outre, des cas de constriction du canal artériel ont été rapportés à la suite d'un traitement au cours du deuxième trimestre, dont la plupart ont disparu après l'arrêt du traitement. Par conséquent, au cours des premier et deuxième trimestres de grossesse, le diflunisal ne doit pas être utilisé, sauf si cela est absolument nécessaire. Si un traitement par diflunisal est nécessaire, une surveillance prénatale de l'oligohydramnios et de la constriction du canal artériel doit être effectuée à partir de la semaine 20 de gestation jusqu'au troisième trimestre de grossesse (semaine 28), lorsque le diflunisal est contre-indiqué. L'administration de diflunisal doit être interrompue en cas de détection d'oligohydramnios ou de constriction du canal artériel.

Au cours du troisième trimestre de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent exposer le fœtus à :

- une toxicité cardiopulmonaire (constriction/fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ;
- un dysfonctionnement rénal (voir ci-dessus);

la mère et le nouveau-né, à la fin de la grossesse à :

- une prolongation possible du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même à très faibles doses;
- une inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé.

Par conséquent, le diflunisal est contre-indiqué au cours du troisième trimestre de grossesse (voir rubrique 4.3).

Allaitement

Le diflunisal est excrété dans le lait maternel dans une mesure telle que des effets sur le nouveau-né/nourrisson allaité sont probables. Le diflunisal est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

Fertilité

L'utilisation du diflunisal peut nuire à la fertilité féminine et n'est pas recommandée chez les femmes qui tentent de concevoir. Chez les femmes qui ont des difficultés à concevoir ou dont on recherche les causes d'infertilité, l'arrêt du diflunisal devra être envisagé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le diflunisal ne devrait avoir aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents et les plus importants rapportés pour le diflunisal sont gastro-intestinaux.

Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par catégories de fréquence selon la convention standard : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$), et fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 Liste tabulée des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Très rare
Infections et infestations		Gastro-entérite virale		
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombocytopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique	
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique aiguë avec bronchospasme, angioedème, vascularite d'hypersensibilité, syndrome d'hypersensibilité	
Affections psychiatriques			Dépression, hallucinations, nervosité, état confusionnel	
Affections du système nerveux		Céphalée, sensation vertigineuse, somnolence, insomnie	Vertiges, étourdissements, paresthésies	
Affections oculaires		Hypertonie oculaire	Perturbations visuelles transitoires, y compris vision floue	
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Acouphènes		
Affections cardiaques		Insuffisance cardiaque	Palpitations, syncope	
Affections vasculaires		Hypertension		Vascularite allergique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée	Rhinite, asthme
Affections gastro-intestinales	Dyspepsie	Douleur gastro-intestinale, diarrhée, nausées, vomissements, constipation, flatulence, perforation et saignement gastro-intestinal, reflux gastro-œsophagien	Ulcère peptique, anorexie, gastrite, hématemèse, méléna, stomatite ulcéreuse, exacerbation de colite et maladie de Crohn	
Affections hépatobiliaires			Ictère parfois accompagné de fièvre, cholestase, anomalie de la fonction hépatique, hépatite	Transaminases augmentées

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash, sudation, dermatite, érythème	Prurit, sécheresse des muqueuses, stomatite, photosensibilité, urticaire, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, dermatite exfoliative	
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif			Crampes musculaires	
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale, protéinurie	Dysurie, atteinte de la fonction rénale, néphrite interstitielle, hématurie, syndrome néphrotique	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, œdème, œdème périphérique, douleur thoracique, satiété rapide	Asthénie, perte d'appétit	
Investigations		Sang occulte positif, hémocrite diminué		

Un syndrome d'hypersensibilité apparente a été rapporté chez quelques patients traités par diflunisal. Ce syndrome se manifeste par les symptômes suivants : fièvre, frissons, réactions cutanées de gravité variable, modifications de la fonction hépatique, jaunisse, leucopénie, thrombocytopénie, éosinophilie, coagulation intravasculaire disséminée, insuffisance rénale, adénite, arthralgie, myalgie, arthrite, anorexie, désorientation.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Les signes et symptômes les plus fréquents observés lors d'un surdosage sont la somnolence, les sensations vertigineuses, les vomissements, les nausées, les douleurs épigastriques, les saignements gastro-intestinaux, la diarrhée, l'hyperventilation, la tachycardie, la sudation, les acouphènes, la désorientation, la stupeur, l'excitation et le coma. Des cas de diminution de la production d'urine et d'arrêt cardiorespiratoire ont également été signalés. La dose la plus faible de diflunisal seul à laquelle le décès a été signalé était de 15 g. Le décès a également été signalé à la suite d'un surdosage mixte comprenant 7,5 g de diflunisal.

En cas de surdosage récent, il convient de vider l'estomac en provoquant des vomissements ou en procédant à un lavage gastrique. Le patient doit être surveillé attentivement et recevoir un traitement symptomatique et de soutien.

Afin de faciliter l'élimination urinaire du médicament, il convient de tenter de maintenir la fonction rénale. En raison du degré élevé de liaison aux protéines, l'hémodialyse n'est pas recommandée. Surveiller la fonction rénale et hépatique ainsi que l'état clinique du patient. Les convulsions doivent être traitées par un traitement antiepileptique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Acide salicylique et ses dérivés.

Code ATC : NO2BA11

Mécanisme d'action

Le diflunisal est un puissant stabilisateur de la transthyréine tétramérique (TTR), qui stabilise effectivement le tétramère contre la dissociation avec les monomères TTR responsables de la pathologie de l'amyloïdose.

Efficacité et sécurité cliniques

Methodologie

L'efficacité et la sécurité du diflunisal ont été étudiées dans le cadre d'un essai clinique international, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo. N=130 patients ont été randomisés dans un rapport de 1:1 pour recevoir 250 mg de diflunisal deux fois par jour (N=64) ou un placebo correspondant (N=66) pendant 2 ans. Les patients étaient âgés de 18 à 75 ans, présentaient des dépôts amyloïdes prouvés par biopsie, une génopositivité de la TTR mutante, des signes cliniques de neuropathie périphérique ou autonome et passaient régulièrement plus de 50 % des heures de veille en dehors du lit ou du fauteuil (statut de performance ECOG < 3). Les exclusions comprenaient d'autres causes de polyneuropathie sensorimotrice, une espérance de survie limitée (< 2 ans), une transplantation hépatique antérieure, une insuffisance cardiaque congestive sévère (classe IV NYHA), une insuffisance rénale (clairance de la créatinine estimée < 30 ml/min) et une anticoagulation en cours. La répartition des mutations chez les patients étudiés était V30M (n=71), L58H (n=15), T60A (n=15), S50R (n=4), F64L (n=4), D38A, S77Y, E89Q et V122I (n=2 chacune), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S & I107F (n=1 chacune).

Le critère d'évaluation principal, à savoir la différence de progression de la polyneuropathie entre les traitements, a été mesuré par le score d'altération de la neuropathie plus 7 tests nerveux (NIS+7). Les scores NIS+7 vont de 0 (pas de déficits neurologiques) à 270 points (pas de fonction nerveuse périphérique détectable).

Résultats

Les patients avaient un âge moyen de 60,2 ans et un score NIS+7 moyen de 55,3 unités au départ. 66,9 % des patients étaient de sexe masculin et 78,5 % étaient blancs. 122/130 patients (93,8 %) présentaient une PAF de stade 1 ou 2.

Les caractéristiques de base, le génotypage TTR et le stade de polyneuropathie étaient similaires entre les groupes de traitement. Près d'un tiers (30,8 %) des patients avaient besoin d'aide pour marcher et 4 patients de chaque groupe de traitement étaient en fauteuil roulant (PAF de stade 3). Les mesures des résultats n'étaient pas statistiquement différentes entre les groupes au moment de l'inscription.

51,5 % des patients ont arrêté le médicament à l'étude avant de terminer la période de traitement de 2 ans (42,2 % des patients randomisés pour le diflunisal et 60,6 % des patients randomisés pour le placebo). La progression de la maladie et la transplantation hépatique orthotopique ont été les principales raisons de l'abandon. L'analyse a montré que l'abandon avait été précédé d'une aggravation significative de la maladie. Les patients qui ont abandonné après 12 mois avaient un score NIS+7 significativement plus élevé. L'analyse ITT est présentée ci-dessous :

Tableau 2 Résultats de l'analyse longitudinale dans la population ITT

Variables	Score de référence		Différence moyenne après soustraction du placebo au 12 ^e mois (IC à 95 %)	Différence moyenne après soustraction du placebo au 24 ^e mois (IC à 95 %)
	Diflunisal	Placebo		
NIS+7 (paramètre primaire)	51,57	59,00	6,4 (1,2, 11,6) p = 0,017	18,0 (9,9, 26,2) p < 0,001

Les résultats étaient indépendants du sexe, de la région géographique et de la gravité de la maladie à l'admission.

La majorité des patients étudiés (77,7 %) présentaient l'une des trois variantes TTR à site unique les plus courantes. Il existe au moins 100 autres mutations à site unique potentielles susceptibles de provoquer une amyloïdose TTR. Parmi celles-ci, 19 ont été représentées dans l'essai. Le mécanisme d'action du diflunisal devrait être transposable à toutes les variantes TTR et les résultats de l'essai devraient être valables indépendamment de la mutation sous-jacente.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le diflunisal est presque complètement absorbé lorsqu'il est utilisé à des doses thérapeutiques. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 2 à 3 heures. La nourriture a une incidence sur le taux d'absorption du diflunisal, mais pas sur l'ampleur de l'absorption.

Distribution

Le degré de liaison aux protéines plasmatiques est élevé ; environ 98 à 99 % du diflunisal dans le plasma est lié aux protéines.

À la dose clinique de 250 mg deux fois par jour, les concentrations plasmatiques de diflunisal à l'état d'équilibre sont atteintes après 4 à 5 jours et la demi-vie d'élimination plasmatique du diflunisal est de 8 à 10 heures. À des doses répétées plus élevées deux fois par jour de diflunisal, le délai avant obtention des concentrations à l'état d'équilibre du diflunisal et de la demi-vie d'élimination plasmatique augmente proportionnellement à la dose.

Métabolisme

Aucun métabolite du diflunisal n'a été identifié dans le plasma humain. Le diflunisal est largement métabolisé principalement dans le foie par des enzymes de conjugaison de phase 2 et ses conjugués ont été identifiés dans les urines.

Élimination

Chez l'homme, le diflunisal est principalement métabolisé pour former deux conjugués de glucuronide et un conjugué de sulfate, qui sont solubles dans l'eau et excrétés dans l'urine. Le diflunisal est également excrété en petites quantités dans l'urine, soit environ 5 % de la dose administrée. L'âge, le poids, le sexe et l'origine ethnique ne devraient pas avoir d'effet significatif sur l'élimination du diflunisal.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques ne révèlent aucun danger particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles de la pharmacologie de sécurité, de la toxicité par administration répétée, de la génotoxicité et du potentiel cancérigène, qui s'ajoutent à celles déjà mentionnées dans d'autres rubriques du présent résumé des caractéristiques du produit. Toutefois, sur la base des doses/doses équivalentes chez l'homme, les expositions aux doses sans effet nocif observé (NOAEL) dans les différentes études n'étaient que légèrement supérieures, voire inférieures, à celles observées chez les patients recevant la dose maximale recommandée chez l'homme.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Le diflunisal n'a montré aucun effet sur la fertilité chez le rat, mais il a été démontré qu'il augmentait la durée de la période de gestation chez le rat. Le diflunisal n'a présenté aucune preuve de toxicité sur le développement chez les souris, les rats et les singes cynomolgus. Une anémie hémolytique maternelle sévère a été induite de manière unique chez les lapins, entraînant des effets toxiques sur le développement des fœtus.

Toxicité juvénile

Les données indiquent que le diflunisal est plus toxique pour les rats et les chiens nouveau-nés que pour les animaux adultes.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline (E460) (PH 101)
Amidon prégélatinisé (E1422)
Croscarmellose sodique (E468)
Silice colloïdale hydrophobe (E551)
Stéarate de magnésium
Hydroxypropyl méthylcellulose (E464) 2910 E5/Hypromellose
Macrogol 3350 (E1521)
Dioxyde de titane (E171)
Laque d'aluminium jaune orangé (E110)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en PEHD fermé par un bouchon à vis inviolable en polypropylène muni d'une sécurité enfant et scellé par un opercule. Conditionnement de 100 comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1929/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17/07/2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

ETIQUETTE DE L'EMBALLAGE ET DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Attrogy 250 mg, comprimés pelliculés
diflunisal

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 250 mg de diflunisal.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Jaune orangé FCF (E 110)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

100 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.
Consulter la notice pour des informations complémentaires.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE LA VUE ET DE LA PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Purpose Pharma International AB
114 46 Stockholm
Suède

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1929/001

13. NUMÉRO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Attrogy [emballage extérieur uniquement]

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

B. NOTICE

Notice : information au patient

Attrogy 250 mg, comprimés pelliculés diflunisal

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament, car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce qu'Attrogy et dans quels cas est-il utilisé?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Attrogy?
3. Comment utiliser Attrogy?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Attrogy?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Attrogy et dans quels cas est-il utilisé?

Attrogy contient la substance active diflunisal.

Attrogy est utilisé chez :

- les adultes pour le traitement de l'amylose familiale à transthyrétine de stade 1 avec polyneuropathie, une maladie héréditaire dans laquelle des fibres appelées fibrilles amyloïdes s'accumulent dans les tissus de l'organisme, y compris autour des nerfs. Au stade 1, les personnes présentent des symptômes tels que des picotements, des engourdissements ou des faiblesses, en particulier dans les jambes ou les pieds;
- les adultes pour le traitement de l'amylose familiale à transthyrétine de stade 2 avec polyneuropathie, une maladie héréditaire dans laquelle des fibres appelées fibrilles amyloïdes s'accumulent dans les tissus de l'organisme, y compris autour des nerfs. Au stade 2, les personnes peuvent ressentir des picotements, des engourdissements ou des faiblesses plus graves dans les mains et les pieds, ce qui rend la marche ou les tâches quotidiennes plus difficiles.

Chez les patients atteints d'amylose à transthyrétine familiale, une protéine appelée transthyrétine est défectueuse et se dégrade facilement. La protéine dégradée forme une substance fibreuse, connue sous le nom de fibrilles amyloïdes, qui s'accumule dans les tissus et les organes du corps, les empêchant ainsi de fonctionner normalement.

Attrogy stabilise la transthyrétine en s'y fixant de manière à ce qu'elle devienne stable et ne se dégrade plus. Cela empêche des morceaux de la protéine anormale de former les fibrilles amyloïdes nocives.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Attrogy?

N'utilisez jamais Attrogy

- si vous êtes allergique au diflunisal ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6),
- si vous avez déjà présenté des symptômes tels qu'un asthme aigu, une éruption cutanée, un écoulement nasal ou un gonflement de la peau après avoir pris des médicaments contenant de l'acide acétylsalicylique (substance présente dans de nombreux médicaments utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre) ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (par exemple ibuprofène, naproxène, diclofénac, célécoxib) utilisés en cas de fièvre, de douleur et d'inflammation,
- si vous avez des saignements dans l'estomac ou les intestins,
- si vous avez une insuffisance cardiaque,
- si vous avez de sévères problèmes de reins,
- si vous avez de graves problèmes hépatiques (au foie),
- si vous êtes au 3^e trimestre de grossesse,
- si vous allaitez.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Attrogy

- Si vous prenez des AINS (par exemple ibuprofène, naproxène, diclofénac ou célécoxib), en particulier si vous avez plus de 65 ans, vous devez en discuter avec votre médecin avant de prendre ce médicament,
- si vous présentez ou avez présenté des ulcères à l'estomac ou aux intestins,
- si vous avez des antécédents de problèmes cardiaques ou de circulation sanguine tels que l'hypertension artérielle; si votre cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait, ce qui entraîne un essoufflement, une fatigue et un gonflement des chevilles ; une maladie cardiaque causée par un rétrécissement ou une obstruction des vaisseaux sanguins alimentant le muscle cardiaque ; une réduction du flux sanguin dans les artères des jambes et des bras ; une maladie des vaisseaux sanguins alimentant le cerveau,
- si vous avez des taux élevés de lipides (par exemple de cholestérol) dans le sang, si vous fumez et/ou si vous souffrez d'un type d'anomalie électrique du cœur appelé « syndrome du QT long »,
- si vos reins ont une fonction réduite ou si vous êtes diabétique, car il existe un risque de développer des problèmes de rein si vous êtes déshydraté. Pour la même raison, demandez l'avis d'un médecin avant d'utiliser ce médicament si vous n'avez pas bu de liquides ou si vous avez perdu du liquide en raison de vomissements ou de diarrhées continuels,
- si votre cœur ou votre foie ont une fonction réduite ou si vous avez des tests de fonction hépatique (du foie) anormaux, si vous avez des problèmes de coagulation du sang ou si vous prenez des médicaments servant à fluidifier le sang,
- si vous présentez des signes ou des symptômes d'une infection,
- si vous avez des problèmes aux yeux ou si vous présentez de nouveaux problèmes aux yeux, car il est recommandé de faire contrôler vos yeux,
- si vous présentez ou avez présenté des problèmes d'asthme ou des problèmes respiratoires.

Enfants et adolescents

Attrogy n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 18 ans, car ils ne présentent pas de symptômes de l'amylose à transthyrétine familiale.

Autres médicaments et Attrogy

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Cela est particulièrement important si vous utilisez l'un des médicaments suivants :

- anti-acides contenant de l'hydroxyde d'aluminium (utilisés pour les brûlures d'estomac). Si vous prenez des anti-acides, vous devez laisser un intervalle de 2 heures entre la prise d'Attrogy et la prise de médicaments anti-acides,
- acétazolamide (utilisé pour le glaucome),
- méthotrexate (utilisé pour le traitement du cancer et des rhumatismes),

- warfarine et autres anticoagulants oraux et médicaments antiplaquettaires (utilisés pour prévenir la formation de caillots sanguins),
- acide acétylsalicylique (une substance présente dans de nombreux médicaments utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre),
- indométhacine et autres AINS (utilisés pour soulager la fièvre, la douleur et l'inflammation),
- ciclosporine et tacrolimus (utilisés pour éviter le rejet d'organes transplantés),
- médicaments utilisés pour traiter l'hypertension ou les arythmies,
- diurétiques, par exemple hydrochlorothiazide, furosémide, amiloride (utilisés en cas de rétention hydrique),
- lithium (utilisé pour traiter les troubles bipolaires),
- corticostéroïdes (utilisés pour traiter l'inflammation),
- inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine communément appelés ISRS (utilisés en cas de dépression).

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Vous ne devez pas prendre Attrogy au cours des six premiers mois de grossesse, à moins que cela ne soit absolument nécessaire et conseillé par votre médecin. **Ne pas** utiliser Attrogy si vous êtes dans les trois derniers mois de grossesse.

Ce médicament peut nuire à votre enfant à naître ou causer des problèmes lors de l'accouchement. Il peut provoquer des problèmes aux reins et au cœur chez votre enfant à naître. Il peut avoir des répercussions sur votre tendance à saigner, ainsi que sur celle de votre enfant, et peut retarder le travail ou en prolonger la durée.

Si vous prenez ce médicament pendant plus de quelques jours à partir de la 20^e semaine de la grossesse, votre médecin vous recommandera une surveillance supplémentaire. En effet, Attrogy peut causer des problèmes aux reins chez votre enfant à naître, ce qui peut entraîner une diminution du liquide entourant le bébé dans l'utérus (oligohydramnios) ou un rétrécissement d'un vaisseau sanguin (canal artériel) dans le cœur de l'enfant. Vous devez arrêter de prendre ce médicament avant la 28^e semaine de votre grossesse.

Allaitement

N'utilisez pas Attrogy si vous allaitez. La substance active d'Attrogy, le diflunisal, passe dans le lait maternel humain.

Fertilité

L'utilisation d'Attrogy peut réduire la fertilité chez les femmes et n'est pas recommandée chez les femmes qui tentent de concevoir.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait pas avoir d'effet sur votre capacité à conduire ou à utiliser des machines.

Attrogy contient du jaune orangé FCF (E 110)

Il peut provoquer des réactions allergiques.

Attrogy contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Attrogy?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

La dose recommandée est d'un comprimé de 250 mg deux fois par jour.

Il est recommandé d'avaler les comprimés entiers. Il n'est pas recommandé d'écraser ou de mâcher les comprimés en raison de leur goût potentiellement amer. Prenez de préférence les comprimés avec de la nourriture afin de réduire le risque d'effets indésirables sur l'estomac et les intestins. Si vous prenez des anti-acides, attendez 2 heures avant de prendre les comprimés d'Attrogy.

Si vous avez pris plus d'Attrogy que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement un médecin ou un pharmacien pour obtenir des conseils.

Si vous oubliez de prendre Attrogy

Si vous avez oublié de prendre une dose, attendez qu'il soit temps de prendre la dose suivante. Prenez ensuite le comprimé comme d'habitude.

Ne prenez pas de dose double pour compenser le comprimé que vous avez oublié de prendre.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

Arrêtez de prendre Attrogy et contactez immédiatement votre médecin si vous souffrez de l'un des effets indésirables suivants.

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100):

- gonflement du visage, des lèvres, de la langue, de la gorge, des bras ou des jambes. Il peut s'agir de symptômes de l'angioedème (gonflement soudain souvent causé par une réaction allergique),
- éruption cutanée sévère et étendue avec desquamation de la peau qui peut s'accompagner de fièvre, de symptômes grippaux, de cloques dans la bouche, les yeux et/ou les organes génitaux. Il peut s'agir de symptômes d'une réaction potentiellement mortelle connue sous le nom de «syndrome de Stevens-Johnson».

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10):

- signes d'hémorragie intestinale tels que présence de sang dans les selles, selles noires et goudronneuses, vomissements de sang ou de particules sombres ressemblant à du marc de café.

Autres effets indésirables

Très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10):

- indigestion ou brûlures d'estomac (dyspepsie)

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10):

- infection virale de l'estomac (gastro-entérite)
- douleurs à l'estomac et aux intestins (douleurs gastro-intestinales)
- diarrhée
- envie de vomir (nausée)
- vomissements

- constipation
- gaz (flatulences)
- déchirure (perforation) de l'estomac ou des intestins
- saignements de l'estomac ou des intestins
- reflux du contenu acide de l'estomac dans le tube qui relie la bouche à l'estomac (reflux gastro-œsophagien)
- sensation d'être rassasié après avoir mangé une petite quantité de nourriture (satiété précoce)
- céphalée
- sensations vertigineuses
- pression élevée dans les yeux (hypertension oculaire)
- troubles du sommeil (insomnie)
- fatigue
- avoir envie de dormir (sommolence)
- éruption sur la peau
- transpiration
- bourdonnements dans les oreilles (acouphènes)
- insuffisance rénale
- insuffisance cardiaque
- douleurs dans la poitrine
- inflammation de la peau (dermatite)
- rougeur de la peau (érythème)
- tension artérielle élevée (hypertension)
- rétention d'eau (œdème)
- diminution du pourcentage de globules rouges dans le sang (baisse de l'hématocrite)
- sang caché dans les selles (sang occulte positif)
- taux anormalement élevé de protéines dans les urines (protéinurie)

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 100):

- réaction allergique soudaine et grave avec contraction excessive des muscles des voies respiratoires entraînant des difficultés respiratoires (réaction anaphylactique aiguë avec bronchospasme)
- rétention d'eau autour du cœur (angioœdème)
- fièvre, frissons, douleurs dans les muscles ou les articulations, tests hépatiques (du foie) ou rénaux (des reins) anormaux, tests sanguins anormaux, éruptions sur la peau ou jaunissement de la peau (syndrome d'hypersensibilité)
- ulcère de l'estomac ou de l'intestin grêle (ulcère peptique)
- perte d'appétit
- inflammation de la paroi de l'estomac (gastrite)
- vomissement de sang (hématemèse)
- inflammation des petits vaisseaux sanguins due à des réactions allergiques (vascularite d'hypersensibilité)
- réaction engageant le pronostic vital se manifestant par des symptômes pseudo-grippaux et la formation de cloques sur la peau, la bouche, les yeux et les organes génitaux (nécrolyse épidermique toxique)
- réaction cutanée qui provoque des taches ou des plaques rouges sur la peau, qui peuvent ressembler à une cible ou à une « cocarde » avec un centre rouge foncé entouré d'anneaux rouges plus pâles (érythème polymorphe)
- affection cutanée grave qui provoque une desquamation généralisée et une excrétion des couches supérieures de la peau accompagnée de fièvre (dermatite exfoliative), une inflammation de la bouche et des lèvres (stomatite ulcéreuse)
- inflammation de la muqueuse de la bouche (stomatite)
- sensibilité à la lumière (photosensibilité)
- démangeaisons (prurit)
- sécheresse des surfaces humides du corps, telles que la muqueuse de la bouche (membranes muqueuses)

- inflammation autour des tubules rénaux des reins (néphrite interstitielle)
- jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), parfois accompagné de fièvre
- diminution du flux de bile du foie due à un blocage (cholestase)
- fonction hépatique (du foie) anormale
- inflammation du foie (hépatite)
- aggravation de l'inflammation du colon (exacerbation de la colite)
- aggravation de la maladie de Crohn
- picotement ou sensation de piquûre sur la peau, éruption urticante (urticaire)
- douleur au moment d'uriner (dysurie)
- problèmes aux reins (mauvais fonctionnement rénal)
- combinaison de symptômes tels qu'un gonflement, une hypertension artérielle et une diminution de la production d'urine, due à une inflammation des unités de filtration des reins (syndrome néphrotique)
- sang dans les urines (hématurie)
- selles goudronneuses noires (méléna)
- sensation de faiblesse (asthénie)
- palpitations
- évanouissement (syncope)
- sensation d'étourdissement (vertiges)
- somnolence légère
- essoufflement (dyspnée)
- sensation de nervosité
- dépression
- hallucinations
- confusion
- troubles visuels temporaires, y compris une vision floue
- crampes musculaires
- fourmillements et picotements (paresthésie)
- faibles taux de plaquettes sanguines, composants qui aident le sang à coaguler (thrombocytopénie)
- faibles taux de neutrophiles, un type de globules blancs (neutropénie)
- très faibles taux d'un type de globules blancs appelés granulocytes qui jouent un rôle important dans la lutte contre les infections (agranulocytose)
- arrêt de la production de nouvelles cellules sanguines par la moelle osseuse (anémie aplasique)
- dégradation excessive des globules rouges (anémie hémolytique)

Très rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- écoulement du nez (rhume)
- asthme
- augmentation des taux d'enzymes du foie (transaminases) sur les analyses de sang
- inflammation des petits vaisseaux sanguins due à une allergie (vascularite allergique)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Attrogy?

Tenez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage extérieur après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Attrogy

- La substance active est le diflunisal. 1 comprimé contient 250 mg de diflunisal.
- Les autres composants sont: cellulose microcristalline (E 460), amidon pré-gélatinisé (E 1422), croscarmellose sodique (E 468), silice, colloïdal hydrophobe (E 551), stéarate de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose (E 464), macrogol 3350 (E 1521), dioxyde de titane (E 171), colorant jaune orangé FCF (E 110) et eau purifiée.
Ce médicament contient un colorant jaune orangé FCF (E 110), voir rubrique 2.

Comment se présente Attrogy et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament est un comprimé pelliculé biconvexe, de couleur orange clair, dans un flacon en plastique muni d'un bouchon à vis en plastique. Il est disponible en boîtes de 100 comprimés.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Purpose Pharma International AB
Grev Turegatan 13b
114 46 Stockholm
Suède
Courriel : regulatory@purposepharma.com

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <https://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.