

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Attrogy 250 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 250 mg diflunisala.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 60 mikrograma bojila *Sunset Yellow* (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta)

Svijetlo narančasta, bikonveksna obložena tableta u obliku kapsule, s utisnutom oznakom „D250” na jednoj strani i bez oznake na drugoj strani. Tableta je širine 6,35 mm i duljine 14,29 mm.

4. KLINIČKI PODATCI

4.1 Terapijske indikacije

Attrogy je indiciran za liječenje nasljedne transtiretinske amiloidoze (engl. *hereditary transthyretin-mediated amyloidosis*, hATTR) u odraslih bolesnika s 1. ili 2. stadijem polineuropatije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza diflunisala je jedna tableta od 250 mg dvaput dnevno. Preporuča se tablete uzimati s hranom kako bi se smanjio rizik od gastrointestinalnih nuspojava (vidjeti dio 4.4.).

Posebne populacije

Starije osobe

Diflunisal treba primjenjivati s oprezom u starijih bolesnika sklonijih nuspojavama. Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (≥ 65 godina), osim u slučaju teške bubrežne ili jetrene insuficijencije (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4. u nastavku). Liječenje treba procjenjivati u redovitim intervalima i prekinuti ako se ne primijeti korist ili se pojavi nepodnošljivost.

Oštećenje funkcije bubrega

Budući da se diflunisal i njegovi glavni metaboliti izlučuju prvenstveno putem bubrega, njegov se poluvijek produljuje u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega. Diflunisal je kontraindiciran u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega (brzina glomerularne filtracije [engl. *glomerular filtration rate*, GFR] ≤ 30 ml/min) (vidjeti dijelove 4.3. i 4.4.). Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A ili B). Diflunisal je kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C; vidjeti dio 4.3.).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene diflunisala u pedijatrijskoj populaciji za indikaciju hATTR-a.

Način primjene

Preporučuje se da se tablete progutaju cijele te da se ne drobe i ne žvaču zbog gorkog okusa. Bolesnici koji uzimaju antacide trebaju pričekati dva sata između uzimanja diflunisala i antacidnih lijekova.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Prethodni akutni napadaji astme, urtikarija, rinitis ili angioedem izazvani acetilsalicilnom kiselinom ili drugim nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSPUL) zbog rizika od križne reakcije.

Aktivno gastrointestinalno krvarenje.

Teško zatajenje srca (vidjeti dio 4.4.).

Teško oštećenje funkcije bubrega ($GFR \leq 30$ ml/min) (vidjeti dio 4.4.).

Teško oštećenje funkcije jetre (Child-Pugh stadij C; vidjeti dio 4.4.).

Primjena tijekom trećeg tromjesečja trudnoće i u dojlja (vidjeti dio 4.6.).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnici koji dugotrajno primaju NSPUL-ove kao što je diflunisal, trebaju biti pod redovitim liječničkim nadzorom kako bi se pratile nuspojave. Stariji bolesnici osobito su osjetljivi na nuspojave NSPUL-ova, posebice gastrointestinalno krvarenje i perforaciju, koje mogu biti smrtonosne. Ne preporučuje se produljena primjena NSPUL-ova u tih bolesnika. Ako je potrebna produljena terapija, bolesnike treba redovito pratiti.

Potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu NSPUL-ova, uključujući inhibitore specifične za ciklooksigenazu-2 (vidjeti dio 4.5.).

Gastrointestinalni učinci

Diflunisal treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s gastrointestinalnim krvarenjem ili ulkusima u anamnezi. U bolesnika s aktivnim peptičkim ulkusima liječenje treba započeti samo ako potencijalna korist od liječenja nadmašuje potencijalni rizik od nuspojava.

Gastrointestinalno krvarenje, ulceracija ili perforacija, koje mogu biti smrtonosne, zabilježene su sa svim NSPUL-ovima u bilo kojem trenutku tijekom liječenja, sa upozoravajućim simptomima ili bez njih, ili s prethodnom anamnezom ozbiljnih gastrointestinalnih događaja. U bolesnika u kojih postoji rizik od gastrointestinalnih nuspojava treba razmotriti pomno praćenje i standardnu profilaktičku skrb, kao što su inhibitori protonske pumpe, kako bi se smanjio rizik od gastrointestinalnih nuspojava uzrokovanih NSPUL-ovima.

Ako dođe do gastrointestinalnog krvarenja ili ulceracije, liječenje treba prekinuti.

Učinci na bubrege

Zabilježeni su slučajevi akutnog intersticijskog nefritisa s hematurijom, proteinurijom i povremeno nefrotskim sindromom u bolesnika koji su primali diflunisal.

U bolesnika sa smanjenim protokom krvi kroz bubrege, gdje bubrežni prostaglandini igraju važnu ulogu u održavanju bubrežne perfuzije, primjena NSPUL-a može dovesti do manifestne renalne dekompenzacije. Bolesnici s najvećim rizikom od te reakcije su oni s disfunkcijom bubrega ili jetre, šećernom bolešću, uznapredovale dobi, deplecijom izvanstaničnog volumena, kongestivnim zatajenjem srca, sepsom ili istodobnom primjenom bilo kojeg nefrotoksičnog lijeka. NSPUL treba primjenjivati s oprezom, a funkciju bubrega treba pratiti kod svakog bolesnika koji ima blago ili umjereno smanjenu bubrežnu rezervu. Nakon prekida terapije NSPUL-om obično slijedi oporavak u stanje prije početka liječenja. Diflunisal nije ispitivan u bolesnika s ATTR amiloidozom s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega te se ne smije primjenjivati u tih bolesnika (vidjeti dio 4.3.).

Budući da se diflunisal i njegovi glavni konjugirani metaboliti eliminiraju primarno putem bubrega, bolesnike sa značajno oštećenom funkcijom bubrega potrebno je pomno pratiti.

Kardiovaskularni i cerebrovaskularni učinci

Bolesnike s hipertenzijom i/ili blagim do umjerenim kongestivnim zatajenjem srca potrebno je odgovarajuće pratiti i savjetovati s obzirom na to da su u vezi s terapijom NSPUL-ovima prijavljeni retencija tekućine i edem.

Kliničko ispitivanje i epidemiološki podatci upućuju na to da primjena određenih NSPUL-ova (posebice u visokim dozama i tijekom dugotrajnog liječenja) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (primjerice infarkt miokarda ili moždani udar). Nema dovoljno podataka da bi se takav rizik isključio za diflunisal.

Bolesnike s nekontroliranom hipertenzijom, kongestivnim zatajenjem srca, utvrđenom ishemijskom bolešću srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnom bolešću smije se liječiti diflunisalom samo nakon pažljive procjene. Slična procjena je potrebna i prije započinjanja dugotrajnog liječenja bolesnika s čimbenicima rizika za kardiovaskularnu bolest (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, šećerna bolest, pušenje, produljeni QTc interval).

Infekcije

Diflunisal treba primjenjivati s posebnom pažnjom u slučaju postojeće infekcije jer može prikriti uobičajene znakove i simptome infekcije.

Funkcija trombocita

Diflunisal je inhibitor funkcije trombocita. Bolesnike koji uzimaju diflunisal i na koje mogu negativno utjecati promjene u funkciji trombocita, kao što su oni s poremećajima koagulacije ili oni koji uzimaju antikoagulanse, potrebno je pažljivo pratiti.

Učinci na oko

Zbog prijava o nuspojavama na oku zabilježenih pri primjeni NSPUL-ova, kako je navedeno u dijelu 4.8., preporučuje se da se bolesnike koji razviju poremećaje oka tijekom liječenja diflunisalom pošalje na oftalmološki pregled.

Pogoršanje bolesti dišnog sustava zbog NSPUL-ova

Diflunisal se treba primjenjivati s oprezom u bolesnika koji boluju od bronhalne astme ili s bronhalnom astmom u anamnezi. Zabilježeno je da NSPUL-ovi izazivaju bronhospazam u nekim bolesnika.

Učinci na jetru

Bolesnike na terapiji diflunisalom sa znakovima ili simptomima koji upućuju na bolest jetre ili s odstupanjima u nalazima pretraga funkcije jetre treba procijeniti kako bi se utvrdili ozbiljniji učinci na funkciju jetre. Ako odstupanja u nalazima pretraga funkcije jetre potraju ili se pogoršaju, ako se razviju znakovi ili simptomi bolesti jetre ili ako se pojave sistemske manifestacije kao što su eozinofilija ili osip, liječenje diflunisalom treba prekinuti.

Pomoćne tvari

Lijek Attrogy sadrži azo bojilo *Sunset Yellow Aluminium Lake* (E110) koje može uzrokovati alergijske reakcije.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potrebno je izbjegavati sljedeće kombinacije s diflunisalom:

Acetazolamid

Prijave slučajeva ukazuju na povećani rizik od metaboličke acidoze kada se acetazolamid primjenjuje istodobno s derivatima salicilne kiseline. Eksperimentalna ispitivanja pokazuju da derivati salicilne kiseline, kao što je diflunisal, povećavaju koncentraciju slobodnog, farmakološki aktivnog, acetazolamida.

Antikoagulansi

NSPUL-ovi inhibiraju agregaciju trombocita i pokazalo se da produljuju vrijeme krvarenja u nekih bolesnika. Bolesnike koje primaju diflunisal i boluju od otprije postojećih poremećaja koagulacije ili se istodobno liječe antikoagulacijskom terapijom potrebno je pažljivo pratiti. To se primjenjuje na sve antikoagulacijske terapije, uključujući antagoniste vitamina K (npr. varfarin), heparine i direktno djelujuće oralne antikoagulanse (engl. *direct acting oral anticoagulants*, DOAC, npr. rivaroksaban). Možda će biti potrebno prilagoditi dozu oralnih antikoagulansa.

Indometacin

Diflunisal smanjuje bubrežni klirens i glukuronidaciju indometacina, što dovodi do znatnog povećanja razine indometacina u plazmi.

Metotreksat

Diflunisal može uzrokovati disfunkciju bubrega, što rezultira smanjenim izlučivanjem metotreksata. Diflunisal može utjecati i na transportere lijekova odgovorne za izlučivanje metotreksata (npr. OAT1 i OAT3).

Ostali NSPUL-ovi i acetilsalicilna kiselina

Ne preporučuje se istodobna primjena diflunisala i drugih NSPUL-ova (uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2) zbog veće mogućnosti gastrointestinalne toksičnosti.

Kortikosteroidi

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja i ulceracije povezanih s NSPUL-ovima povećan je kada se primjenjuju u kombinaciji s kortikosteroidima.

Takrolimus

Postoji povećan rizik od nefrotoksičnosti kada se NSPUL-ovi primjenjuju zajedno s takrolimusom.

Antitrombocitni lijekovi i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI)

Postoji povećani rizik od gastrointestinalnog krvarenja pri istodobnoj primjeni s NSPUL-ovima.

Kombinacije koje zahtijevaju posebne mjere opreza ili prilagodbe doze:

Antacidi

Istodobna primjena aluminijske hidroksida smanjuje apsorpciju diflunisala. Lijekove treba uzimati u razmaku od dva sata.

Ciklosporin

Primjena NSPUL-ova istodobno s ciklosporinom povezana je s povećanjem toksičnosti izazvane ciklosporinom, što je možda uzrokovano smanjenom sintezom bubrežnog prostaglandina. NSPUL-ovi se moraju primjenjivati s oprezom u bolesnika koji uzimaju ciklosporin, a funkciju bubrega treba pažljivo pratiti.

Antihipertenzivi

Antihipertenzivni učinci nekih antihipertenzivnih lijekova, uključujući ACE inhibitore, beta blokatore i diuretike, mogu biti manji kada se primjenjuju istodobno s NSPUL-ovima. Stoga treba biti oprezan pri razmatranju dodavanja terapije NSPUL-om režimu bolesnika koji uzima antihipertenzivnu terapiju.

Srčani glikozidi

Zabilježeno je povećanje koncentracije digoksina u serumu uz istodobnu primjenu acetilsalicilne kiseline, indometacina i drugih NSPUL-ova. Stoga, kada se započne ili prekine istodobna terapija digoksinom i NSPUL-om, treba pomno pratiti razine digoksina u serumu.

Diuretici

NSPUL-ovi mogu smanjiti učinak diuretika. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSPUL-ova.

Litij

Istodobna primjena indometacina i litija dovela je do klinički relevantnog povišenja litija u plazmi i smanjenja bubrežnog klirensa litija u psihičkih bolesnika i normalnih ispitanika s koncentracijama litija u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže. Taj se učinak pripisuje inhibiciji sinteze prostaglandina i postoji potencijal za sličan učinak s drugim NSPUL-ovima. Kao posljedica toga, kod istodobne primjene NSPUL-a i litija bolesnike treba pažljivo promatrati kako bi se uočili znakovi toksičnosti litija. Osim toga, na početku takve kombinirane terapije potrebno je učestalije pratiti koncentraciju litija u serumu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Od 20. tjedna trudnoće nadalje primjena diflunisala može uzrokovati oligohidramniju koji se javlja kao posljedica bubrežne disfunkcije fetusa. To se može javiti ubrzo nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Osim toga, prijavljeni su slučajevi suženja arterijskog duktusa nakon liječenja u drugom tromjesečju, od kojih se većina povukla nakon prekida liječenja. Stoga se diflunisal ne smije primjenjivati tijekom prvog i drugog tromjesečja trudnoće, osim ako je to očito neophodno. Ako je potrebno liječenje diflunisalom, antenatalno praćenje radi otkrivanja oligohidramnija i suženja arterijskog duktusa treba provoditi od 20. tjedna trudnoće do trećeg tromjesečja trudnoće (28. tjedan) kada je diflunisal kontraindiciran. Primjena diflunisala mora se prekinuti ako se utvrdi oligohidramnija ili suženje arterijskog duktusa.

Tijekom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izložiti

- fetus:
 - kardiopulmonalnoj toksičnosti (prerano suženje/zatvaranje arterijskog duktusa i plućna hipertenzija)
 - disfunkciji bubrega (vidjeti gore).

- majku i novorođenče, na kraju trudnoće:
 - mogućem produljenju krvarenja, odnosno antitrombocitnom učinku koji se može pojaviti čak i pri vrlo niskim dozama
 - inhibiciji kontrakcija maternice što dovodi do odgođenog ili produljenog poroda.

Posljedično, diflunisal je kontraindiciran tijekom trećeg tromjesečja trudnoće (vidjeti dio 4.3.).

Dojenje

Diflunisal se izlučuje u majčino mlijeko u mjeri u kojoj su učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad vjerojatni. Diflunisal je kontraindiciran tijekom dojenja (vidjeti dio 4.3.).

Plodnost

Primjena diflunisala može smanjiti plodnost žena te se ne preporučuje u žena koje pokušavaju začeti. U žena koje imaju poteškoće sa začećem ili koje su u postupku pretraga zbog neplodnosti, potrebno je razmotriti prekid liječenja diflunisalom.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Očekuje se da diflunisal ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće i najvažnije nuspojave prijavljene za diflunisal su gastrointestinalne.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave u nastavku navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti koje su definirane na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Tablični popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Vrlo rijetko
Infekcije i infestacije		virusni gastroenteritis		
Poremećaji krvi i limfnog sustava			trombocitopenija, neutropenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitička anemija	
Poremećaji imunskog sustava			akutna anafilaktička reakcija s bronhospazmom, angioedem, hipersenzitivni vaskulitis, sindrom preosjetljivosti	
Psihički poremećaji			depresija, halucinacije, nervoza, konfuzija	

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Vrlo rijetko
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja, omaglica, somnolencija, nesanica	vrtočlavlca, ošamućenost, parestezija	
Poremećaji oka		očna hipertenzija	prolazni poremećaji vida, uključujući zamućen vid	
Poremećaji uha i labirinta		tinitus		
Srčani poremećaji		zatajenje srca	palpitacije, sinkopa	
Krvožilni poremećaji		hipertenzija		alergijski vaskulitis
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			dispneja	rinitis, astma
Poremećaji probavnog sustava	dispepsija	gastrointestinalna bol, proljev, mučnina, povraćanje, konstipacija, flatulencija, gastrointestinalna perforacija i krvarenje, gastroezofagealna refluksna bolest	peptički ulkus, anoreksija, gastritis, hematemeza, melena, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti	
Poremećaji jetre i žuči			žutica, ponekad s vrućicom, kolestaza, poremećaj funkcije jetre, hepatitis	povišene transaminaze
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip, znojenje, dermatitis, eritem	pruritus, suha sluznica, stomatitis, fotoosjetljivost, urtikarija, multiformni eritem, Stevens Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, ekfolijativni dermatitis	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			grčevi u mišićima	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		zatajenje bubrega, proteinurija	dizurija, oštećenje funkcije bubrega, intersticijski nefritis, hematurija, nefritički sindrom	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, edem, periferni edem, bol u prsnom košu, rana sitost	astenija, gubitak apetita	
Pretrage		pozitivan nalaz na okultno krvarenje, snižen hematokrit		

U nekoliko bolesnika liječenih diflunisalom prijavljen je očit sindrom preosjetljivosti. Ovaj sindrom se očituje sljedećim simptomima: vrućicom, zimicom, kožnim reakcijama različite težine, promjenama funkcije jetre, žuticom, leukopenijom, trombocitopenijom, eozinofilijom, diseminiranom

intravaskularnom koagulacijom, oštećenjem funkcije bubrega, adenitisom, artralgijom, mijalgijom, artritisom, anoreksijom, dezorijentiranošću.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika od lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Najčešći znakovi i simptomi uočeni pri predoziranju su omamljenost, omaglica, povraćanje, mučnina, epigastična bol, gastrointestinalno krvarenje, proljev, hiperventilacija, tahikardija, znojenje, tinitus, dezorijentacija, stupor, uzbuđenost i koma. Prijavljeno je i smanjeno izlučivanje urina te kardiorespiratorni zastoje. Najniža doza monoterapije diflunisalom pri kojoj je zabilježena smrt bila je 15 g. Smrt je također zabilježena pri predoziranju kombinacijom lijekova koja je uključivala 7,5 g diflunisala.

U slučaju nedavnog predoziranja, želudac treba isprazniti induciranjem povraćanja ili ispiranjem želuca. Bolesnika treba pažljivo promatrati i primjenjivati simptomatsko i potporno liječenje. Kako bi se olakšala eliminacija lijeka urinom, treba pokušati održati funkciju bubrega. Zbog visokog stupnja vezivanja bjelancevina ne preporučuje se hemodijaliza. Potrebno je pratiti funkciju bubrega i jetre, kao i kliničko stanje bolesnika. Konvulzije treba liječiti lijekom protiv napadaja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: salicilna kiselina i derivati
ATK oznaka: NO2BA11

Mehanizam djelovanja

Diflunisal je snažan stabilizator tetramernog transtiretina (TTR), koji učinkovito stabilizira tetramer protiv disocijacije na monomere TTR-a odgovorne za patologiju amiloidoze.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Metodologija

Djelotvornost i sigurnost diflunisala ispitane su u međunarodnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju. Sto trideset (N = 130) bolesnika randomizirano je u omjeru 1:1 u skupine koje su 2 godine primale diflunisal u dozi od 250 mg dvaput dnevno (N = 64) ili odgovarajući placebo (N = 66). Bolesnici su imali između 18 i 75 godina te biopsijom dokazanu nakupinu amiloida, pozitivan nalaz na mutaciju u genu *TTR*, kliničke znakove periferne ili autonomne neuropatije i rutinski su proveli više od 50 % budnih sati izvan kreveta ili stolice (funkcionalni status ECOG [engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*] < 3). Isključni kriteriji obuhvaćali su druge uzroke senzomotoričke polineuropatije, ograničena očekivanja u pogledu preživljenja (< 2 godine), prethodnu transplantaciju jetre, teško kongestivno zatajenje srca (NYHA [engl. *New York Heart Association*] stupanj IV), bubrežnu insuficijenciju (procijenjeni klirens kreatinina < 30 ml/min) i trenutnu antikoagulacijsku terapiju. Distribucija mutacija kod ispitivanih bolesnika bila je V30M (n = 71), L58H (n = 15), T60A (n = 15), S50R (n = 4), F64L (n = 4), D38A, S77Y, E89Q & V122I (n = 2 svaki), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S & I107F (n = 1 svaki).

Primarna mjera ishoda, razlika u progresiji polineuropatije između liječenja, mjerena je rezultatom na ljestvici za ocjenu neuropatskog oštećenja (engl. *Neuropathy Impairment Score Plus 7*, NIS+7). Rezultati NIS+7 ljestvice kreću se u rasponu od 0 (bez neuroloških deficita) do 270 bodova (bez vidljive funkcije perifernih živaca).

Rezultati

Bolesnici su imali srednju vrijednost dobi od 60,2 godine i srednju vrijednost rezultata NIS+7 od 55,3 boda na početku liječenja. Ukupno 66,9 % bolesnika bili su muškarci, a 78,5 % bili su bijelci. Obiteljska transtiretinska amiloidoza (engl. *familial amyloid polyneuropathy*, FAP) u 122/130 bolesnika (93,8 %) bila je 1. ili 2. stadija.

Početne značajke, genotipizacija TTR-a i stadij polineuropatije bili su slični među liječenim skupinama. Gotovo trećini (30,8 %) bolesnika bila je potrebna pomoć pri hodaњу, a četiri bolesnika u svakoj liječenoj skupini bila su vezana za invalidska kolica (FAP 3. stadij). Mjere ishoda nisu bile statistički različite između skupina na početku ispitivanja.

Ukupno 51,5 % bolesnika prekinulo je liječenje ispitivanim lijekom prije završetka dvogodišnjeg razdoblja liječenja (42,2 % bolesnika randomiziranih na diflunisal i 60,6 % bolesnika randomiziranih na placebo). Progresija bolesti i ortotopna transplantacija jetre bili su glavni razlozi za odustajanje od ispitivanja (engl. *dropout*). Analiza je pokazala da je odustajanje od ispitivanja prethodilo značajno pogoršanje bolesti u tih bolesnika. Bolesnici koji su odustali (ispali iz ispitivanja) nakon 12 mjeseci imali su značajno veći 12-mjesečni rezultat NIS+7. Analiza populacije s namjerom liječenja (engl. *intent to treat*, ITT) prikazana je u nastavku:

Tablica 2. Rezultati longitudinalne analize u ITT populaciji

Varijabla	Početni rezultat		Srednja vrijednost razlike umanjena za učinak placeba, u 12. mjesecu (95 % CI)	Srednja vrijednost razlike umanjena za učinak placeba, u 24. mjesecu (95 % CI)
	Diflunisal	Placebo		
NIS+7 (primarna mjera ishoda)	51,57	59,00	6,4 (1,2; 11,6) p = 0,017	18,0 (9,9; 26,2) p < 0,001

Rezultati su bili neovisni o spolu, zemljopisnoj regiji i težini bolesti na početku ispitivanja.

Većina ispitivanih bolesnika (77,7 %) imala je jednu od tri najčešće varijante *TTR-a* s mutacijom na jednom mjestu. Zabilježeno je najmanje 100 drugih mogućih mutacija na jednom mjestu povezanih s potencijalom da uzrokuju *TTR* amiloidozu. Od toga je njih 19 bilo zastupljeno u ispitivanju. Očekuje se da će mehanizam djelovanja diflunisala biti primjenjiv na sve varijante *TTR-a* te da će rezultati ispitivanja biti valjani neovisno o osnovnoj mutaciji.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Diflunisal se gotovo u potpunosti apsorbira kada se primjenjuje u terapijskim dozama. Vršne koncentracije u plazmi javljaju se u roku od 2 do 3 sata. Hrana utječe na brzinu apsorpcije diflunisala, ali ne i na opseg apsorpcije.

Distribucija

Stupanj vezivanja na bjelančevine u plazmi je visok; otprilike 98 – 99 % diflunisala u plazmi vezano je na bjelančevine.

Pri kliničkoj dozi od 250 mg dvaput dnevno koncentracija diflunisala u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postiže se nakon 4 – 5 dana, a poluvijek eliminacije diflunisala iz plazme iznosi 8 – 10 sati. Pri višim ponovljenim dozama diflunisala primijenjenog dvaput dnevno, vrijeme do postizanja koncentracije diflunisala u stanju dinamičke ravnoteže i poluvijek eliminacije iz plazme povećavaju se proporcionalno dozi.

Metabolizam

U ljudskoj plazmi nisu utvrđeni metaboliti diflunisala. Diflunisal se opsežno metabolizira uglavnom u jetri djelovanjem enzima konjugacije faze II, a njegovi konjugati zabilježeni su u urinu.

Eliminacija

U ljudi se diflunisal uglavnom metabolizira formiranjem dvaju konjugata glukuronida i jednog sulfatnog konjugata, koji su topivi u vodi i izlučuju se urinom. Diflunisal se također izlučuje u manjim količinama u urinu, približno 5 % primijenjene doze. Ne očekuje se da će dob, težina, spol i etničko podrijetlo značajno utjecati na eliminaciju diflunisala.

5.3 Neklinički podatci o sigurnosti primjene

Neklinički podatci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i kancerogenog potencijala, što je dodatak podacima koji su već navedeni u drugim dijelovima ovog sažetka opisa svojstava lijeka. Međutim, na temelju doza / ekvivalentnih doza u ljudi, izloženosti pri razini bez opaženog štetnog učinka (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) u različitim ispitivanjima bile su tek nešto veće ili čak niže od onih u bolesnika koji su primali maksimalnu preporučenu dozu u ljudi.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nije dokazano da diflunisal utječe na plodnost u štakora, ali se pokazalo da produljuje razdoblje gestacije u štakora. Za diflunisal nije utvrđena razvojna toksičnost u miševa, štakora i *cynomolgus* majmuna. Teška maternalna hemolitička anemija bila je inducirana isključivo u kunića, što je rezultiralo razvojnoum toksičnošću kod fetusa.

Juvenilna toksičnost

Podatci upućuju na to da je diflunisal toksičniji za novorođene štakore i pse nego za odrasle životinje.

6. FARMACEUTSKI PODATCI

6.1 Popis pomoćnih tvari

celuloza, mikrokristalična (E460) (PH 101)
škrob, prethodno geliran (E1422)
karmelozanatrij, umrežena (E468)
silicijev dioksid, hidrofofni, koloidni (E551)
magnezijev stearat
hidroksipropilmetilceluloza (E464) 2910 E5/hipromeloza
makrogol 3350 (E1521)
titanijski dioksid (E171)

Sunset Yellow Aluminium Lake (E110)
voda, pročišćena

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek nije potrebno čuvati na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) zatvorena zaštitnim pokrovom i polipropilenskim navojnim zatvaračem sigurnim za djecu s evidencijom otvaranja. Veličina pakiranja: 100 filmom obloženih tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1929/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na mrežnom mjestu Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u popisu referentnih datuma Unije (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u modulu 1.8.2. odobrenja za stavljanje lijeka u promet i u svim naknadnim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera koristi i rizika, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODATCI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM I UNUTARNJEM PAKIRANJU
KUTIJA I NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA

Attrogy 250 mg filmom obložene tablete
diflunisal

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 250 mg diflunisala

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sunset yellow FCF (E 110)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

100 tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Purpose Pharma International AB
114 46 Stockholm
Sweden

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/25/1929/0001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODATCI NA BRAILLEOVOM PISMU

Attrogy [samo vanjsko pakiranje]

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODATCI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Attrogy 250 mg filmom obložene tablete diflunisal

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Attrogy i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati Attrogy
3. Kako uzimati Attrogy
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Attrogy
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Attrogy i za što se koristi

Attrogy sadrži djelatnu tvar diflunisal.

Attrogy se koristi:

- u odraslih osoba za liječenje obiteljske transtiretinske amiloidoze s 1. stadijem polineuropatije. Radi se o nasljednoj bolesti kod koje se vlakna pod nazivom amiloidni fibrili nakupljaju u tkivima u tijelu, uključujući i oko živaca. U 1. stadiju bolesti osoba može imati simptome poput trnaca, utrnulosti ili slabosti, posebice u nogama ili stopalima
- u odraslih osoba za liječenje obiteljske transtiretinske amiloidoze s 2. stadijem polineuropatije. Radi se o nasljednoj bolesti kod koje se vlakna pod nazivom amiloidni fibrili nakupljaju u tkivima u tijelu, uključujući i oko živaca. U 2. stadiju osoba može imati teže simptome trnaca, utrnulosti ili slabosti u rukama i nogama, što otežava hodanje ili obavljanje svakodnevnih aktivnosti.

U bolesnika s obiteljskom (nasljednom) transtiretinskom amiloidozom, bjelančevina naziva transtiretin oštećena je i lako se razgrađuje. Razgrađena bjelančevina stvara vlaknastu tvar poznatu pod nazivom amiloidni fibrili, koja se nakuplja u tkivima i organima u tijelu te sprječava njihov normalan rad.

Attrogy stabilizira transtiretin tako da se veže na njega kako bi ga učinio stabilnim i kako se više ne bi razgrađivao. Time se sprječava da dijelovi abnormalne bjelančevine stvaraju štetne amiloidne fibrile.

2. Što morate znati prije nego što počnete uzimati Attrogy

Nemojte uzimati Attrogy

- ako ste alergični na diflunisal ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako ste prethodno imali simptome kao što su akutna astma, osip, curenje nosa ili oticanje kože nakon uzimanja lijekova koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu (djelatnu tvar prisutnu u mnogim lijekovima protiv bolova i za snižavanje vrućice) ili nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSPUL-ova) (npr. ibuprofen, naproksen, diklofenak, celekoksib) koji se koriste protiv vrućice, bolova i upale

- ako imate krvarenje u želudcu ili crijevima
- ako imate zatajenje srca
- ako imate teške probleme s bubrežima
- ako imate ozbiljne probleme s jetrom
- ako ste u trećem tromjesečju trudnoće
- ako dojite

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svojem liječniku prije nego što uzmete Attrogy:

- ako uzimate NSPUL-ove (npr. ibuprofen, naproksen, diklofenak ili celekoksib), posebice ako ste stariji od 65 godina, trebate razgovarati sa svojim liječnikom prije uzimanja ovog lijeka
- ako imate ili ste imali čireve na želudcu ili crijevima
- ako imate problema sa srcem ili cirkulacijom krvi kao što je visoki krvni tlak u povijesti bolesti, ako vam srce pravilno ne pumpa krv što uzrokuje nedostatak zraka, umor i oticanje gležnjeva, ako imate srčanu bolest uzrokovanu suženjem ili začepljenjem krvnih žila koje opskrbljuju srčani mišić, smanjeni protok krvi u arterijama nogu i ruku, bolest krvnih žila koje opskrbljuju mozak
- ako imate povišene razine lipida (npr. kolesterola) u krvi, ako ste pušač i/ili imate poremećenu električnu aktivnost srca koja se naziva „sindrom dugog QT intervala”
- ako vam je funkcija bubrega smanjena ili imate šećernu bolest, s obzirom na to da postoji rizik od razvoja problema s bubrežima ako dehidirate. Iz istog razloga, ako niste pili tekućinu ili ste izgubili tekućinu zbog kontinuiranog povraćanja ili proljeva, obratite se liječniku prije nego što uzmete lijek
- ako vam je funkcija srca ili jetre smanjena ili imate odstupanja u nalazima pretraga funkcije jetre, ako imate problema s krvnim ugrušcima ili uzimate lijekove za razrjeđivanje krvi
- ako imate znakove ili simptome infekcije
- ako imate problema s očima ili ako razvijete bilo kakve nove probleme s očima, budući da se tada preporučuje pregled očiju
- ako imate ili ste imali astmu ili imate problema s disanjem.

Djeca i adolescenti

Attrogy nije namijenjen za primjenu u djece ili adolescenata mlađih od 18 godina jer oni nemaju simptome nasljedne transtiretinske amiloidoze.

Drugi lijekovi i Attrogy

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

To je posebno važno ako uzimate bilo koji od sljedećih lijekova:

- antacide koji sadrže aluminijev hidroksid (koristi se za liječenje žgaravice). Ako uzimate antacide treba proći dva sata između uzimanja lijeka Attrogy i antacidnih lijekova
- acetazolamid (koristi se za liječenje glaukoma [povišenog očnog tlaka])
- metotreksat (koristi se za liječenje raka i artritisa)
- varfarin i druge oralne antikoagulanse i antitrombotike (koriste se za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka)
- acetilsalicilnu kiselinu (djelatnu tvar prisutnu u brojnim lijekovima protiv bolova i za snižavanje vrućice)
- indometacin i druge NSPUL-ove (koriste se za ublažavanje vrućice, boli i upale)
- ciklosporin i takrolimus (koriste se za sprječavanje odbacivanja transplantiranih organa)
- lijekove za liječenje visokog krvnog tlaka ili aritmije
- diuretike, npr. hidroklorotiazid, furosemid, amilorid (koriste se kod zadržavanja tekućine)
- litij (koristi se za liječenja bipolarnog poremećaja)
- kortikosteroide (koriste se za liječenje upale)
- selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) (koriste se za liječenje depresije).

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Trudnoća

Lijek Attrogy ne smijete uzimati tijekom prvih šest mjeseci trudnoće, osim ako je to neophodno potrebno i ako vam to savjetuje liječnik. **Nemojte** uzimati Attrogy ako ste u posljednjem tromjesečju trudnoće.

Ovaj lijek može naškoditi vašem nerođenom djetetu ili uzrokovati probleme pri porođaju. Može uzrokovati i probleme s bubrezima i srcem u vašeg nerođenog djeteta. Može utjecati na sklonost krvarenju kod vas i vašeg djeteta te može odgoditi ili produljiti porod.

Ako ovaj lijek uzimate dulje od nekoliko dana od 20. tjedna trudnoće nadalje, vaš će liječnik preporučiti dodatno praćenje. Tome je razlog da Attrogy može uzrokovati probleme s bubrezima u vašeg nerođenog djeteta, što može dovesti do niske razine tekućine koja okružuje dijete u maternici (oligohidramniji) ili suženja krvne žile (arterijski duktus) u srcu djeteta. Morate prestati uzimati ovaj lijek prije 28. tjedna trudnoće.

Dojenje

Nemojte uzimati lijek Attrogy ako dojite. Djelatna tvar u lijeku Attrogy, diflunisal, izlučuje se u majčino mlijeko.

Plodnost

Primjena lijeka Attrogy može smanjiti plodnost u žena te se ne preporučuje u žena koje pokušavaju zatrudnjeti.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će ovaj lijek utjecati na vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Attrogy sadrži bojilo *Sunset Yellow FCF* (E 110)

koja može uzrokovati alergijske reakcije.

Attrogy sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Attrogy

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna tableta od 250 mg dvaput dnevno.

Preporučuje se da tablete progutate cijele. Nemojte ih drobiti ni žvakati zbog gorkog okusa. Po mogućnosti uzimajte tablete zajedno s hranom kako biste smanjili rizik od neželjenih učinaka na želudac i crijeva. Ako uzimate antacide, pričekajte dva sata prije uzimanja tableta Attrogy.

Ako uzmete više lijeka Attrogy nego što ste trebali

Odmah se obratite liječniku ili ljekarniku za savjet.

Ako ste zaboravili uzeti Attrogy

Ako ste propustili dozu, pričekajte vrijeme za sljedeću dozu. Zatim uzmite tabletu kao i obično.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Prestanite uzimati lijek Attrogy i odmah se obratite liječniku ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava.

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- oticanje lica, usana, jezika, grla, ruku ili nogu. To mogu biti simptomi angioedema (iznenadnog oticanja koje je često uzrokovano alergijskom reakcijom)
- široko rasprostranjen težak osip s ljuštenjem kože koji može biti popraćen vrućicom, simptomima nalik gripi, mjehurićima u ustima, očima i/ili na genitalijama, što mogu biti simptomi reakcije opasne za život poznate pod nazivom Stevens-Johnsonov sindrom.

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- znakovi krvarenja u crijevima kao što su krv u stolici, crna katranasta stolica, povraćanje krvi ili tamnih čestica koje izgledaju kao talog kave

Ostale nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- probavne tegobe ili žgaravica (dispepsija)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- virusna infekcija želudca
- bol u želudcu i crijevima (gastrointestinalna bol)
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- zatvor
- vjetrovi (flatulencija)
- puknuće (perforacija) stijenke želudca ili crijeva
- krvarenje u želudcu ili crijevima
- vraćanje sadržaja želučane kiseline u cijev koja povezuje usta sa želudcem (gastroezofagealna refluksna bolest)
- osjećaj sitosti nakon uzimanja male količine hrane (rana sitost)
- glavobolja
- omaglica
- visoki očni tlak (očna hipertenzija)
- poteškoće sa spavanjem (nesanica)
- umor
- osjećaj pospanosti (izrazita pospanost)
- osip
- znojenje
- zvonjava u ušima (tinitus)
- zatajenje bubrega
- zatajenje srca
- bol u prsnom košu
- upala kože (dermatitis)
- crvenilo kože (eritem)
- povišen krvni tlak (hipertenzija)

- zadržavanje tekućine (edem ili oteklina)
- smanjenje postotka crvenih krvnih stanica (snižen hematokrit)
- skrivena krv u stolici (pozitivan nalaz na okultno krvarenje)
- neuobičajeno visoka razina bjelancevina u mokraći (proteinurija)

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- iznenadna, teška alergijska reakcija s prekomjernom kontrakcijom mišića dišnih putova koja uzrokuje poteškoće pri disanju (akutna anafilaktička reakcija s bronhospazmom)
- zadržavanje tekućine oko srca (angioedem)
- vrućica, zimica, bol u mišićima ili zglobovima, odstupanja u nalazima pretraga funkcije jetre ili bubrega, odstupanja u nalazima krvnih pretraga, kožni osipi ili žutilo kože (sindrom preosjetljivosti)
- čir na želudcu ili tankom crijevu (peptički ulkus)
- gubitak apetita
- upala želučane sluznice (gastritis)
- povraćanje krvi (hematemeza)
- upala malih krvnih žila uslijed alergijskih reakcija (hipersenzitivni vaskulitis)
- reakcija opasna za život s učincima nalik gripi i mjehurićima na koži, ustima, očima i genitalijama (toksična epidermalna nekroliza)
- kožna reakcija koja uzrokuje crvene točkice ili mrlje na koži koje mogu izgledati kao meta s tamnocrvenim središtem okruženim svjetlije crvenim prstenima (multiformni eritem)
- teško stanje kože koje uzrokuje široko rasprostranjeno ljuštenje gornjih slojeva kože praćeno vrućicom (eksfolijativni dermatitis), upala usta i usana (ulcerozni stomatitis)
- upala sluznice usne šupljine (stomatitis)
- osjetljivost na svjetlost (fotoosjetljivost)
- svrbež (pruritus)
- suhoća vlažnih površina tijela, kao što je sluznica usne šupljine
- upala oko bubrežnih tubula (intersticijski nefritis)
- žutilo kože i bjeloočnica (žutica), ponekad praćena vrućicom
- smanjeni protok žuči iz jetre zbog blokade (kolestaza)
- poremećena funkcija jetre
- upala jetre (hepatitis)
- pogoršanje upale debelog crijeva (egzacerbacija kolitisa)
- pogoršanje Crohnove bolesti
- trnci ili osjećaj bockanja na koži, osip (koprivnjača)
- bolno mokrenje (dizurija)
- problemi s bubrezima (oštećenje funkcije bubrega)
- kombinacija simptoma, uključujući oticanje, visoki krvni tlak i smanjeno izlučivanje urina zbog upale filtracijskih jedinica (glomerula) bubrega (nefritički sindrom)
- krv u mokraći (hematurija)
- crna katranasta stolica (melena)
- osjećaj slabosti (opća slabost)
- osjećaj lupanja srca
- nesvjestica (sinkopa)
- vrtoglavica
- ošamućenost
- nedostatak zraka (dispneja)
- osjećaj nervoze
- depresija
- halucinacije
- smetenost
- privremeni poremećaji vida, uključujući zamućen vid
- grčevi u mišićima
- trnci i bockanje (parestezija)

- niska razina trombocita, krvnih pločica koja pomažu u zgrušavanju krvi (trombocitopenija)
- niska razina neutrofila, vrste bijelih krvnih stanica (neutropenija)
- vrlo niska razina vrste bijelih krvnih stanica naziva granulociti koji su važni za borbu protiv infekcije (agranulocitoza)
- stanje u kojem koštana srž prestaje proizvoditi nove krvne stanice (aplastična anemija)
- prekomjerna razgradnja crvenih krvnih stanica (hemolitička anemija)

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- curenje nosa (rinitis)
- astma
- povišene razine jetrenih enzima (transaminaza) zabilježene u krvnim pretragama
- upala malih krvnih žila uslijed alergije (alergijski vaskulitis)

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V.** Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Attrogy

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj se lijek ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek nije potrebno čuvati na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Lijekove nikada nemojte baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što sadrži Attrogy

- Djelatna tvar je diflunisal. Jedna tableta sadrži 250 mg diflunisala.
 - Drugi sastojci su mikrokristalična celuloza (E460), prethodno geliran škrob (E1422), umrežena karmelozanatrij (E468), koloidni hidrofolbni silicijev dioksid (E551), magnezijev stearat, hidroksipropilmetilceluloza (E464), makrogol 3350 (E1521), titanijev dioksid (E171), *Sunset Yellow FCF* (E 110), pročišćena voda.
- Ovaj lijek sadrži *Sunset Yellow FCF* (E 110), vidjeti dio 2.

Kako Attrogy izgleda i sadržaj pakiranja

Ovaj je lijek svijetlonarančasta, bikonveksna, filmom obložena tableta, u plastičnoj bočici s plastičnim navojnim zatvaračem. Dostupan je u pakiranjima od 100 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Purpose Pharma International AB

Grev Turegatan 13b

114 46 Stockholm

Sweden

E-adresa: regulatory@purposepharma.com

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u MM/GGGG.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na mrežnom mjestu Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druga mrežna mjesta o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.