

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Attrogy 250 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 250 mg di diflunisal.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa contiene 60 microgrammi di colorante giallo tramonto (E110).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita biconvessa, di colore arancione chiaro, a forma di capsula, recante la dicitura "D250" impressa su un lato e liscia sull'altro. La compressa è larga 6,35 mm e lunga 14,29 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Attrogy è indicato per il trattamento dell'amiloidosi ereditaria mediata dalla transtiretina (amiloidosi hATTR) in pazienti adulti affetti da polineuropatia allo stadio 1 o 2.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata di diflunisal è di una compressa da 250 mg da assumere due volte al giorno. Le compresse devono essere assunte preferibilmente con del cibo per ridurre il rischio di reazioni avverse gastrointestinali (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Anziani

Diflunisal deve essere usato con cautela nei pazienti anziani, che sono più soggetti a reazioni avverse. Per tali pazienti (≥ 65 anni) non è necessario alcun aggiustamento della dose se non è presente insufficienza renale o epatica severa (vedere sotto e paragrafi 4.3 e 4.4). Il trattamento deve essere rivisto a intervalli regolari e interrotto qualora non si osservi alcun beneficio o in caso di intolleranza.

Compromissione renale

Poiché diflunisal e i suoi principali metaboliti sono eliminati principalmente dai reni, l'emivita del medicinale è prolungata nei pazienti con funzionalità renale ridotta. Diflunisal è controindicato nei pazienti con compromissione renale ($\text{GFR} \leq 30 \text{ mL/min}$) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata.

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh A o B). Diflunisal è controindicato in pazienti con compromissione epatica severa (Child-Pugh C – vedere paragrafo 4.3).

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di diflunisal nella popolazione pediatrica per il trattamento dell'amiloidosi hATTR.

Modo di somministrazione

Essendo amare, è raccomandabile che le compresse siano deglutite intere, senza frantumarle o masticarle. I pazienti che assumono medicinali antiacidi devono osservare un intervallo di 2 ore tra l'assunzione di diflunisal e quella dei suddetti antiacidi.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Attacchi asmatici acuti pregressi, orticaria, rinite o angioedema precipitati da acido acetilsalicilico o da altri FANS, a causa del rischio di reazione crociata.

Sanguinamento gastrointestinale attivo.

Insufficienza cardiaca severa (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione renale severa ($GFR \leq 30$ mL/min – vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica severa (Child-Pugh C – vedere paragrafo 4.4).

Assunzione durante il terzo trimestre di gravidanza e l'allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti trattati con FANS a lungo termine, come diflunisal, devono essere sottoposti a regolare controllo medico per monitorare eventuali reazioni avverse. I pazienti più anziani sono particolarmente soggetti a reazioni avverse da FANS, in particolare sanguinamento e perforazione gastrointestinali, che possono essere mortali. Non è raccomandato l'uso prolungato di FANS in questi pazienti. Laddove sia necessaria una terapia prolungata, i pazienti devono essere monitorati periodicamente.

Deve essere evitato l'uso concomitante di FANS, inclusi gli inibitori specifici della ciclo-ossigenasi-2 (vedere paragrafo 4.5).

Effetti gastrointestinali

Diflunisal deve essere usato con cautela in pazienti con anamnesi di emorragia gastrointestinale o ulcere. Nei pazienti con ulcere peptiche attive il trattamento deve essere iniziato solo se il beneficio potenziale del trattamento è superiore al potenziale rischio di reazioni avverse.

Sono stati segnalati sanguinamento gastrointestinale, ulcerazione o perforazione, potenzialmente mortali, con tutti i FANS in tutte le fasi di trattamento, con o senza sintomi di avvertimento o anamnesi pregressa di eventi gastrointestinali gravi. Per i pazienti a rischio di effetti indesiderati gastrointestinali è opportuno prendere in considerazione un attento monitoraggio e una terapia profilattica standard, per esempio a base di inibitori della pompa protonica, al fine di ridurre il rischio di effetti gastrointestinali da FANS.

Il trattamento deve essere sospeso in caso di sanguinamento gastrointestinale o ulcerazione.

Effetti a carico dei reni

In pazienti trattati con diflunisal sono stati segnalati casi di nefrite interstiziale acuta con ematuria, proteinuria e, occasionalmente, sindrome nefrotica.

Nei pazienti con flusso sanguigno renale ridotto, in cui le prostaglandine renali svolgono un ruolo importante nel mantenimento della perfusione renale, la somministrazione di un FANS può precipitare un'evidente decompensazione renale. I pazienti a maggior rischio di sviluppare tale reazione sono quelli in età avanzata o affetti da disfunzione renale o epatica, diabete mellito, deplezione del volume extracellulare, insufficienza cardiaca congestizia, sepsi o che fanno uso concomitante di qualsiasi medicinale nefrotossico. I FANS devono essere somministrati con cautela e la funzione renale deve essere monitorata in tutti i pazienti che potrebbero presentare una riserva renale lievemente o moderatamente ridotta. L'interruzione della terapia con FANS è solitamente seguita dal recupero allo stato di pretrattamento. Diflunisal non è stato studiato nei pazienti affetti da amiloidosi ATTR con compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale e non deve essere usato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.3).

Poiché diflunisal e i suoi principali metaboliti coniugati sono eliminati principalmente dai reni, i pazienti con funzionalità renale significativamente compromessa devono essere attentamente monitorati.

Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari

I pazienti con anamnesi di ipertensione e/o insufficienza cardiaca congestizia da lieve a moderata devono essere sottoposti a monitoraggio e consultazioni adeguati in quanto sono stati segnalati ritenzione idrica ed edema in associazione alla terapia con FANS.

Dagli studi clinici e dai dati epidemiologici si evince che l'uso di determinati FANS (in particolare a dosi elevate e in trattamenti a lungo termine) può essere associato a un lieve aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto miocardico o ictus). Non vi sono dati sufficienti a escludere tale rischio con diflunisal.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia, cardiopatia ischemica accertata, arteriopatia periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con diflunisal solo dopo attenta valutazione. Considerazioni analoghe valgono anche prima di iniziare il trattamento a più lungo termine di pazienti interessati da fattori di rischio per malattie cardiovascolari (ad es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo, intervallo QTc prolungato).

Infezioni

Diflunisal deve essere usato con particolare cautela in presenza di un'infezione esistente, in quanto può mascherarne i segni e i sintomi usuali.

Funzionalità piastrinica

Diflunisal è un inibitore della funzionalità piastrinica. Devono essere attentamente monitorati i pazienti che assumono diflunisal e che possono presentare alterazioni della funzione piastrinica, per es. i pazienti affetti da disturbi della coagulazione o in trattamento con anticoagulanti.

Effetti oculari

Essendo stati segnalati effetti avversi a carico degli occhi associati ai FANS elencati al paragrafo 4.8, si raccomanda che i pazienti che sviluppino disturbi oculari durante il trattamento con diflunisal siano sottoposti a esami oftalmologici.

Malattie respiratorie esacerbate da FANS

Diflunisal deve essere usato con cautela nei pazienti affetti da o con un'anamnesi pregressa di asma bronchiale. Con i FANS è stata riportata un'accelerazione del broncospasmo in determinati pazienti.

Effetti epatici

Un paziente in trattamento con diflunisal che presentasse segni o sintomi indicativi di malattia epatica o in cui i test di funzionalità epatica avessero dato esiti anomali deve essere esaminato al fine di rilevare segni di effetti più severi sulla funzionalità epatica. Diflunisal deve essere interrotto se i valori epatici anomali persistono o peggiorano, se insorgono segni o sintomi di malattia epatica o se si osservano manifestazioni sistemiche come eosinofilia o eruzione cutanea.

Eccipienti

Attrogy contiene il colorante azoico giallo tramonto lacca di alluminio (E110) che può causare reazioni allergiche.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Devono essere evitate le associazioni con diflunisal di seguito riportate.

Acetazolamide

Dai casi segnalati si evince un aumento del rischio di acidosi metabolica in caso di uso di acetazolamide in concomitanza con derivati dell'acido salicilico. Studi sperimentali dimostrano che i derivati dell'acido salicilico, come diflunisal, aumentano la concentrazione libera farmacologicamente attiva di acetazolamide.

Anticoagulanti

I FANS inibiscono l'aggregazione piastrinica e, in determinati pazienti, hanno evidenziato di prolungare la durata del sanguinamento. I pazienti trattati con diflunisal con disturbi della coagulazione pregressi o che sono trattati in concomitanza con terapia anticoagulante devono essere attentamente monitorati. Ciò vale per tutte le terapie anticoagulanti, compresi gli antagonisti della vitamina K (ad esempio warfarin), le eparine e gli anticoagulanti orali diretti (DOAC, ad esempio rivaroxaban). Può essere necessario un aggiustamento del dosaggio degli anticoagulanti orali.

Indometacina

Diflunisal riduce la clearance renale e la glucuronidazione di indometacina, i cui livelli plasmatici, di conseguenza, aumentano notevolmente.

Metotrexato

Diflunisal può causare disfunzione renale con conseguente riduzione dell'escrezione di metotrexato. Diflunisal può anche competere per i trasportatori di farmaci responsabili dell'eliminazione di metotrexato (ad esempio OAT1 e OAT3).

Altri FANS e acido acetilsalicilico

L'uso concomitante di diflunisal e di altri FANS (compresi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2) non è raccomandato a causa dell'aumento della possibilità di tossicità gastrointestinale.

Corticosteroidi

Il rischio di sanguinamento gastrointestinale e ulcerazione associato ai FANS aumenta se usati in associazione a corticosteroidi.

Tacrolimus

Esiste un possibile aumento del rischio di nefrotossicità in caso di somministrazione di FANS con tacrolimus.

Agenti antiplastrinici e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)

L'uso in concomitanza con FANS determina un aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale.

Associazioni che richiedono particolari precauzioni o aggiustamenti della dose

Antiacidi

La somministrazione concomitante di idrossido di alluminio riduce l'assorbimento di diflunisal. I medicinali devono essere presi a un intervallo di 2 ore.

Ciclosporina

La somministrazione concomitante di FANS con ciclosporina è stata associata a un aumento della tossicità indotta da ciclosporina, probabilmente a causa di una ridotta sintesi di prostaciclina renale. I FANS devono essere usati con cautela nei pazienti che assumono ciclosporina e la funzionalità renale deve essere monitorata attentamente.

Antipertensivi

Gli effetti antiipertensivi di determinati medicinali antiipertensivi, compresi gli ACE inibitori, gli agenti beta-bloccanti e i diuretici, possono essere ridotti in caso di uso concomitante con FANS. Pertanto l'aggiunta di una terapia a base di FANS al regime terapeutico di un paziente in terapia antiipertensiva va presa in considerazione con cautela.

Glicosidi cardiaci

È stato riportato un aumento della concentrazione sierica di digossina in caso di uso concomitante di acido acetilsalicilico, indometacina e altri FANS. Pertanto, nell'avviare o interrompere una terapia concomitante con digossina e FANS devono essere attentamente monitorati i livelli sierici di digossina.

Diuretici

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici, che a loro volta possono aumentare il rischio di nefrotossicità dei FANS.

Litio

L'uso concomitante di indometacina e litio ha comportato un aumento clinicamente rilevante di litio plasmatico e riduzione della clearance renale di litio in pazienti psichiatrici e soggetti normali con concentrazioni plasmatiche di litio allo stato stazionario. Questo effetto è stato attribuito all'inibizione della sintesi delle prostaglandine e potrebbe esserci un effetto analogo con altri FANS. Di conseguenza, in caso di somministrazione concomitante di FANS e litio, il paziente deve essere tenuto sotto attenta osservazione per rilevare segni di tossicità da litio. Inoltre, all'avvio di una tale terapia di associazione deve essere aumentata la frequenza del monitoraggio delle concentrazioni di litio nel siero.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dalla 20^a settimana di gravidanza l'uso di diflunisal può causare oligoidramnios in conseguenza di una disfunzione renale fetale, che può insorgere poco dopo l'inizio del trattamento ed è solitamente reversibile in caso di interruzione. Inoltre, sono stati segnalati casi di costrizione del dotto arterioso conseguente al trattamento nel secondo trimestre, la maggior parte dei quali si è risolta dopo la cessazione del trattamento. Pertanto, durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza diflunisal non deve essere somministrato se non in caso di assoluta necessità. Se il trattamento con diflunisal è

ritenuto necessario, il monitoraggio prenatale di eventuali sintomi di oligoidramnios e di costrizione del dotto arterioso deve essere effettuato dalla settimana 20 fino al terzo trimestre di gravidanza (settimana 28) a partire dalla quale diflunisal è controindicato. In caso di insorgenza di oligoidramnios o di costrizione del dotto arterioso, la somministrazione di diflunisal deve essere interrotta.

Durante il terzo trimestre di gravidanza tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (costrizione/chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale (vedere sopra);

inoltre, al termine della gravidanza possono esporre la madre e il neonato a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine con conseguente travaglio ritardato o prolungato.

Di conseguenza, diflunisal è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Diflunisal è escreto nel latte materno in quantità tale da rendere probabili effetti sui neonati/lattanti. Diflunisal è controindicato durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

L'uso di diflunisal può compromettere la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che intendono iniziare una gravidanza. Nelle donne che hanno difficoltà a iniziare una gravidanza o che stanno facendo esami per infertilità deve essere presa in considerazione l'interruzione della somministrazione di diflunisal.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

È atteso che diflunisal non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse riportate più comuni e più importanti con diflunisal sono gastrointestinali.

Tabella delle reazioni avverse

Di seguito sono elencate le reazioni avverse in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo la convenzione del Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) e alle categorie di frequenza secondo la convenzione standard: Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$ fino a $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1\,000$ fino a $< 1/100$)

Raro ($\geq 1/10\,000$ fino a $< 1/1\,000$)

Molto raro ($< 1/10\,000$)

Non noto (frequenza non stimabile sulla base dei dati disponibili)

Tabella 1 Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
Infezioni e infestazioni		Gastroenterite virale		
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica	
Disturbi del sistema immunitario			Reazione anafilattica acuta con broncospasmo, angioedema, vasculite da ipersensibilità, sindrome da ipersensibilità	
Disturbi psichiatrici			Depressione, allucinazioni, nervosismo, confusione	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea, capogiro, sonnolenza, insonnia	Vertigine, leggero stordimento mentale, parestesia	
Patologie dell'occhio		Ipertensione oculare	Disturbi visivi transitori, compresa visione offuscata	
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Tinnito		
Patologie cardiache		Insufficienza cardiaca	Palpitazioni, sincope	
Patologie vascolari		Ipertensione		Vasculite allergica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Dispnea	Rinite, asma
Patologie gastrointestinali	Dispepsia	Dolore gastrointestinale, diarrea, nausea, vomito, stipsi, flatulenza, perforazione gastrointestinale e sanguinamento, malattia da reflusso gastroesofageo	Ulcera peptica, anoressia, gastrite, ematemesi, melena, stomatite ulcerativa, esacerbazione di colite e morbo di Crohn	
Patologie epatobiliari			Itterizia (talvolta con febbre), colestasi, funzione epatica anomala, epatite	Aumento delle transaminasi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea, sudorazione, dermatite, eritema	Prurito, secchezza delle mucose, stomatite, fotosensibilità, orticaria, eritema multiforme, sindrome di Stevens Johnson, necrolisi epidermica tossica, dermatite esfoliativa	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo			Crampi muscolari	

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Molto raro
Patologie renali e urinarie		Insufficienza renale, proteinuria	Disuria, compromissione renale, nefrite interstiziale, ematuria, sindrome nefritica	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza, edema, edema periferico, dolore toracico, sazietà precoce	astenia, perdita di appetito	
Esami diagnostici		Positivo per sangue occulto, ematocrito diminuito		

In alcuni pazienti trattati con diflunisal è stata segnalata sindrome da ipersensibilità apparente, che si manifesta con i seguenti sintomi: febbre, brividi, reazioni cutanee di varia severità, alterazioni della funzionalità epatica, itterizia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, coagulazione intravascolare disseminata, compromissione renale, adenite, artralgia, mialgia, artrite, anoressia, disorientamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**.

4.9 Sovradosaggio

I segni e i sintomi più comuni osservati in caso di sovradosaggio sono sonnolenza, capogiro, vomito, nausea, dolore epigastrico, sanguinamento gastrointestinale, diarrea, iperventilazione, tachicardia, sudorazione, tinnito, disorientamento, stupore, eccitazione e coma. Sono stati inoltre segnalati casi di riduzione del volume di urina e di arresto cardiorespiratorio. La dose più bassa di diflunisal in monoterapia alla quale sono stati segnalati decessi è stata di 15 g. Sono stati segnalati casi di decesso anche per overdose mista contenente 7,5 g di diflunisal.

In caso di recente sovradosaggio, lo stomaco deve essere svuotato inducendo il vomito o mediante lavaggio gastrico. Il paziente deve essere osservato con attenzione e sottoposto a trattamento sintomatico e di supporto.

Per facilitare l'eliminazione urinaria del farmaco occorre tentare di mantenere la funzionalità renale. A causa dell'elevato grado di legame proteico, l'emodialisi non è raccomandata. Vanno monitorate la funzionalità renale ed epatica nonché le condizioni cliniche del paziente. Le convulsioni devono essere trattate con farmaci antiepilettici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: acido salicilico e derivati.
Codice ATC: NO2BA11

Meccanismo d'azione

Diffunisal è un potente stabilizzatore della transtiretina tetrameric (TTR), che stabilizza efficacemente il tetramero contro la dissociazione in monomeri TTR, responsabili della patologia amiloidosi.

Efficacia e sicurezza clinica

Metodologia

L'efficacia e la sicurezza di diflunisal sono state esaminate in una sperimentazione clinica internazionale, randomizzata, in doppio cieco e controllata con placebo. N=130 pazienti sono stati randomizzati in proporzione di 1:1 per la somministrazione di 250 mg di diflunisal due volte al giorno (N=64) o del placebo corrispondente (N=66) per 2 anni. I pazienti avevano un'età compresa tra 18 e 75 anni, presentavano deposito di amiloide confermato da biopsia, genopositività di TTR mutante e segni clinici di neuropatia periferica o autonoma; inoltre, trascorrevano normalmente più del 50 % delle ore di veglia non coricati a letto o seduti (stato di performance ECOG < 3). Le esclusioni comprendevano cause alternative di polineuropatia sensorimotorica, aspettativa di sopravvivenza limitata (< 2 anni), trapianto di fegato pregresso, insufficienza cardiaca congestizia severa (classe IV NYHA), insufficienza renale (clearance della creatinina stimata < 30 mL/min) e anticoagulazione in corso. La distribuzione delle mutazioni dei pazienti studiati era V30M (n=71), L58H (n=15), T60A (n=15), S50R (n=4), F64L (n=4), D38A, S77Y, E89Q e V122I (n=2 ciascuno), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S e I107F (n=1 ciascuno).

L'endpoint primario, ossia la differenza nella progressione della polineuropatia tra i trattamenti, è stato misurato mediante il punteggio di compromissione da neuropatia più 7 test nervosi (NIS + 7). I punteggi NIS + 7 vanno da 0 (nessun deficit neurologico) a 270 punti (nessuna funzione nervosa periferica rilevabile).

Risultati

I pazienti avevano un'età media di 60,2 anni e un punteggio NIS+7 medio di 55,3 unità al basale. Il 66,9% era di sesso maschile e il 78,5% era bianco. Erano affetti da malattia FAP in stadio 1 o 2 122 pazienti su 130 (93,8 %).

Le caratteristiche al basale, la genotipizzazione TTR e la stadiazione della polineuropatia erano simili tra i gruppi di trattamento. Quasi un terzo (30,8 %) dei pazienti necessitava di supporto durante la deambulazione e 4 pazienti in ciascun gruppo di trattamento erano costretti in sedia a rotelle (stadio 3 della FAP). I risultati misurati non erano statisticamente diversi tra i gruppi al momento dell'arruolamento.

Il 51,5 % dei pazienti ha interrotto il farmaco oggetto di studio prima di completare il periodo di trattamento di due anni (il 42,2 % dei pazienti randomizzati a diflunisal e il 60,6 % dei pazienti randomizzati a placebo). La progressione della malattia e il trapianto ortotopico di fegato sono stati i motivi principali dell'interruzione del trattamento. Dall'analisi è emerso che l'interruzione del trattamento veniva preceduta da un significativo peggioramento della malattia. I pazienti che hanno interrotto il trattamento dopo 12 mesi hanno ottenuto un punteggio NIS+7 significativamente più elevato a 12 mesi. L'analisi ITT è presentata di seguito.

Tabella 2 Risultati dell'analisi longitudinale nella popolazione ITT

Variabile	Punteggio al basale		Differenza media con sottrazione di placebo al mese 12 (IC al 95 %)	Differenza media con sottrazione di placebo al mese 24 (IC al 95 %)
	Diflunisal	Placebo		
NIS + 7 (endpoint primario)	51,57	59,00	6,4 (1,2, 11,6) P = 0,017	18,0 (9,9, 26,2) p < 0,001

I risultati erano indipendenti dal genere, dalla regione geografica e dalla severità della malattia all'ingresso.

La maggior parte dei pazienti studiati (77,7 %) presentava una delle tre varianti più comuni di TTR in sito unico. Esistono almeno altre 100 potenziali mutazioni in sito unico associate al potenziale di causare amiloidosi da TTR, 19 delle quali erano rappresentate nella sperimentazione. Il meccanismo d'azione di diflunisal dovrebbe essere traducibile a tutte le varianti della TTR e i risultati della sperimentazione dovrebbero essere validi indipendentemente dalla mutazione sottostante.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Diflunisal è quasi completamente assorbito quando è utilizzato a dosi terapeutiche. Le concentrazioni plasmatiche di picco si verificano nell'arco di 2-3 ore. Il cibo incide sulla velocità, ma non sul grado di assorbimento di diflunisal.

Distribuzione

Il grado di legame proteico nel plasma è elevato: circa il 98-99 % di diflunisal nel plasma è legato a proteine.

Alla dose clinica di 250 mg due volte al giorno, le concentrazioni di diflunisal nel plasma allo stato stazionario vengono raggiunte dopo 4-5 giorni e l'emivita di eliminazione plasmatica di diflunisal è di 8-10 ore. A dosi più elevate ripetute due volte al giorno il tempo necessario per raggiungere lo stato stazionario delle concentrazioni di diflunisal e l'emivita di eliminazione plasmatica sono aumentati proporzionalmente alla dose.

Metabolismo

Non sono stati identificati metaboliti di diflunisal nel plasma umano. Diflunisal è ampiamente metabolizzato principalmente nel fegato da enzimi di coniugazione di fase 2 e i suoi coniugati sono stati identificati nell'urina.

Eliminazione

Negli esseri umani diflunisal è metabolizzato principalmente per formare due coniugati di glucuronide e un coniugato di solfato, che sono idrosolubili ed escreti nell'urina. Diflunisal viene anche escreto in quantità minori nell'urina (5 % circa della dose somministrata). Non è atteso che fattori quali età, peso, genere ed etnia abbiano un effetto significativo sull'eliminazione di diflunisal.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno, che si aggiungono a quelli già menzionati in altri paragrafi del presente riassunto delle caratteristiche del prodotto. Tuttavia, in base alle dosi/dosi equivalenti a quelle umane, le esposizioni ai livelli di assenza di effetti avversi osservati (NOAEL) nei vari studi erano solo leggermente superiori o addirittura inferiori a quelle dei pazienti trattati con la dose massima raccomandata per gli esseri umani.

Tossicità per la riproduzione e lo sviluppo

Diflunisal non ha evidenziato effetti sulla fertilità nei ratti, ma ha dimostrato di aumentare la durata del periodo di gestazione nei ratti. Diflunisal non ha evidenziato tossicità per lo sviluppo nei topi, nei ratti e nelle scimmie cynomolgus. Solo nei conigli ha indotto anemia emolitica materna severa, con conseguente tossicità per lo sviluppo dei feti.

Tossicità in animali giovani

Dai dati si evince che diflunisal è più tossico per neonati di ratti e cani che per gli animali adulti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina (E460) (PH 101)
Amido pregelatinizzato (E1422)
Croscarmellosio sodico (E468)
Silice colloidale idrofobica (E551)
Magnesio stearato
Idrossipropilmetilcellulosa (E464) 2910 E5/Ipromellosa
Macrogol 3350 (E1521)
Biossido di titanio (E171)
Giallo tramonto lacca di alluminio (E110)
Acqua purificata

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a vite in polipropilene a prova di bambino e di manomissione, con rivestimento. Confezione da 100 compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Purpose Pharma International AB
Grev Turegatan 13b
114 46 Stoccolma
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UE/1/25/1929/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
 LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
 UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
 COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
 L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

SkyePharma Production S.A.S
Zone Industrielle Chesnes Ouest
55 Rue du Montmurier
38070 SAINT QUENTIN FALLAVIER
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

CONFEZIONE IN CARTONE ED ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Attrogy 250 mg compresse rivestite con film
diflunisal

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 250 mg di diflunisal.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Giallo tramonto FCF (E 110)

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Compressa rivestita con film

100 compresse

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale
Prima dell'uso leggere il foglio illustrativo.
Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Purpose Pharma International AB
114 46 Stoccolma
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

UE/1/25/1929/0001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Attrogy [solo imballaggio esterno]

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Attrogy 250 mg compresse rivestite con film diflunisal

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Attrogy e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Attrogy
3. Come usare Attrogy
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Attrogy
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Attrogy e a cosa serve

Attrogy contiene il principio attivo diflunisal.

Attrogy è utilizzato in:

- pazienti adulti per il trattamento dell'amiloidosi familiare da transtiretina allo stadio 1 con polineuropatia, una malattia ereditaria in cui fibre denominate fibrille amiloidi si accumulano nei tessuti dell'organismo, compreso attorno ai nervi. Nello stadio 1 i pazienti avvertono sintomi quali formicolio, intorpidimento o debolezza, soprattutto a livello di gambe o piedi;
- pazienti adulti per il trattamento dell'amiloidosi familiare da transtiretina allo stadio 2 con polineuropatia, una malattia ereditaria in cui fibre denominate fibrille amiloidi si accumulano nei tessuti dell'organismo, compreso attorno ai nervi. Nello stadio 2 i pazienti possono avvertire formicolio, intorpidimento o debolezza in forme più gravi alle mani e ai piedi, con conseguenti maggiori difficoltà a camminare o svolgere attività quotidiane.

Nei pazienti affetti da amiloidosi familiare da transtiretina una proteina denominata transtiretina è difettosa e si degrada facilmente. La proteina scomposta forma una sostanza fibrosa, nota come fibrille amiloidi, che si accumula nei tessuti e negli organi di tutto il corpo, impedendone il normale funzionamento.

Attrogy si lega alla transtiretina in modo che si stabilizzi e non si scomponga più. Tale azione impedisce ai componenti della proteina anomala di formare le fibrille amiloidi dannose.

2. Cosa deve sapere prima di usare Attrogy

Non usi Attrogy

- se è allergico a diflunisal o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha avuto in precedenza sintomi quali asma acuta, eruzione cutanea, naso che cola o tumefazione della pelle dopo avere assunto medicinali contenenti acido acetilsalicilico (una

sostanza presente in molti medicinali per alleviare il dolore e per fare scendere la febbre) o farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (ad esempio ibuprofene, naprossene, diclofenac, celecoxib) utilizzati in caso di febbre, dolore e infiammazione;

- se ha sofferto di sanguinamento a livello dello stomaco o dell'intestino;
- se soffre di insufficienza cardiaca;
- se ha problemi gravi a carico dei reni;
- se ha problemi gravi a carico del fegato;
- se è al 3° trimestre di gravidanza;
- se sta allattando al seno.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di usare Attrogy:

- se sta assumendo medicinali detti FANS (ad esempio ibuprofene, naprossene, diclofenac o celecoxib), deve parlarne al medico prima di prendere questo medicinale, soprattutto se ha più di 65 anni;
- se ha o ha avuto ulcere a livello dello stomaco o dell'intestino;
- se ha avuto problemi cardiaci o di circolazione sanguigna, come ad esempio un'elevata pressione arteriosa; se il suo cuore non pompa sangue come dovrebbe causandole respiro affannoso, stanchezza e tumefazione delle caviglie, cardiopatia conseguente a riduzione o ostruzione dei vasi sanguigni che irrorano il muscolo cardiaco, riduzione del flusso sanguigno nelle arterie delle gambe e delle braccia, problemi ai vasi sanguigni che irrorano il cervello;
- se ha un aumento dei livelli di lipidi (ad es. colesterolo) nel sangue, se fuma e/o se ha un tipo di anomalia dell'attività elettrica del cuore denominata «sindrome del QT lungo»;
- se i suoi reni hanno una funzionalità ridotta o se soffre di diabete, in quanto vi è il rischio di sviluppare problemi a carico dei reni in caso di disidratazione. Per la stessa ragione, si rivolga al medico prima di prendere Attrogy se non ha assunto liquidi o ne ha persi a causa di vomito o diarrea continui;
- se il suo cuore o fegato hanno una funzionalità ridotta o i test di funzionalità epatica risultano anomali; se ha problemi di coagulazione del sangue o se sta assumendo medicinali per fluidificare il sangue;
- se manifesta segni o sintomi di un'infezione;
- se ha o sviluppa problemi agli occhi in quanto è raccomandabile farsi controllare gli occhi;
- se ha o ha avuto in precedenza asma o problemi respiratori.

Bambini e adolescenti

Attrogy non è indicato in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni in quanto non presentano sintomi di amiloidosi familiare da transtiretina.

Altri medicinali e Attrogy

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

È particolarmente importante se assume uno qualsiasi dei seguenti medicinali:

- antiacidi contenenti idrossido di alluminio (medicinali per il bruciore di stomaco). Se sta assumendo antiacidi, deve osservare un intervallo di 2 ore tra l'assunzione di Attrogy e quella dei medicinali antiacidi;
- acetazolamide (medicinale per il glaucoma);
- metotrexato (medicinale per il cancro e il reumatismo);
- warfarin e altri medicinali anticoagulanti e antiipiastrinici per uso orale (per prevenire coaguli di sangue);
- acido acetilsalicilico (una sostanza presente in molti medicinali per alleviare il dolore e fare scendere la febbre);
- indometacina e altri FANS (medicinali per alleviare la febbre, il dolore e l'infiammazione);
- ciclosporina e tacrolimus (medicinali per prevenire il rigetto di organi trapiantati);
- medicinali per la pressione del sangue alta o aritmie;
- diuretici, ad es. idroclorotiazide, furosemide, amiloride (medicinali per la ritenzione idrica);
- litio (medicinale per il disturbo bipolare);

- corticosteroidi (usati per il trattamento di infiammazioni);
- inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina comunemente noti come SSRI (medicinali per la depressione).

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza

Non deve assumere Attrogy durante i primi 6 mesi di gravidanza a meno che non sia assolutamente necessario su parere del medico. **Non** assuma Attrogy se è negli ultimi 3 mesi di gravidanza.

Questo medicinale potrebbe causare problemi al feto o problemi al momento del parto. Può causare problemi renali e cardiaci al feto, incidere sulla tendenza al sanguinamento sia sua e sia del bambino e ritardare o prolungare il travaglio.

Se prende questo medicinale per più di alcuni giorni dalla settimana 20 di gravidanza in poi, il medico le raccomanderà un monitoraggio addizionale. Questo perché Attrogy può causare problemi renali nel feto che possono ridurre i livelli del liquido che lo circonda nell'utero (oligoidramnios) o restringere un vaso sanguigno (dotto arterioso) nel cuore del bambino. Deve smettere di prendere questo medicinale prima della settimana 28 di gravidanza.

Allattamento

Non usi Attrogy se allatta al seno. Il principio attivo di Attrogy, diflunisal, passa nel latte materno umano.

Fertilità

L'uso di Attrogy può ridurre la fertilità femminile e non è raccomandato nelle donne che intendono iniziare una gravidanza.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non è atteso che questo medicinale alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

Attrogy contiene il colorante giallo tramonto FCF (E 110)

Può provocare reazioni allergiche.

Attrogy contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come usare Attrogy

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico.

La dose raccomandata è di una compressa da 250 mg da assumere due volte al giorno.

Si raccomanda di ingerire le compresse intere. Non si consiglia di frantumarle o masticarle a causa del potenziale gusto amaro. È preferibile assumere le compresse insieme a del cibo per ridurre il rischio di effetti indesiderati a carico dello stomaco e dell'intestino. Se sta prendendo antiacidi, attenda 2 ore prima di assumere le compresse di Attrogy.

Se prende più Attrogy di quanto deve

Si rivolga immediatamente a un medico o a un farmacista per indicazioni.

Se dimentica di prendere Attrogy

Se ha saltato una dose, attenda il momento di prendere la dose successiva e prenda la compressa come di consueto.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della compressa.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati gravi

Smetta di prendere Attrogy e si rivolga immediatamente al medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati.

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100)

- tumefazione del viso, delle labbra, della lingua, della gola, delle braccia o delle gambe. Questi possono essere sintomi di angioedema (tumefazione improvvisa spesso causata da una reazione allergica);
- eruzione cutanea grave diffusa con esfoliazione della cute, che può essere accompagnata da febbre, sintomi simil-influenzali, vescicole nella bocca, negli occhi e/o nei genitali. Questi possono essere sintomi di una reazione potenzialmente mortale nota come sindrome di Stevens Johnson.

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- segni di sanguinamento intestinale quali sangue nelle feci (formate e non), feci nere; vomito di sangue o di grumi scuri che assomigliano a fondi di caffè.

Altri effetti indesiderati

Molto comune (può riguardare più di una 1 persona su 10)

- indigestione o bruciore di stomaco (dispepsia)

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10):

- infezione virale dello stomaco
- dolore allo stomaco e all'intestino (dolore gastrointestinale)
- diarrea
- nausea
- vomito
- stitichezza
- flatulenza
- lacerazione (perforazione) nello stomaco o nell'intestino
- sanguinamento a livello dello stomaco o dell'intestino
- reflusso di acidi gastrici nel tubo che collega la bocca allo stomaco (malattia da reflusso gastroesofageo)
- sensazione di sazietà dopo aver mangiato una piccola quantità di cibo (sazietà precoce);
- mal di testa
- capogiro
- elevata pressione oculare (ipertensione oculare)
- difficoltà a dormire (insonnia)
- stanchezza
- sonnolenza
- eruzione cutanea

- sudorazione
- fischio nelle orecchie (tinnito)
- insufficienza renale
- insufficienza cardiaca
- dolore toracico
- infiammazione della pelle (dermatite)
- arrossamento della pelle (eritema)
- pressione del sangue elevata (ipertensione)
- ritenzione idrica (edema)
- diminuzione della percentuale di globuli rossi (diminuzione dell'ematocrito)
- sangue non visibile nelle feci (positivo per sangue occulto)
- livelli anormalmente elevati di proteine nell'urina (proteinuria)

Non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100):

- reazione allergica grave e improvvisa con eccessiva contrazione del muscolo delle vie aeree con conseguente difficoltà respiratoria (reazione anafilattica acuta con broncospasmo)
- ritenzione di liquidi intorno al cuore (angioedema)
- febbre, brividi, dolore muscolare o articolare, risultati anomali degli esami del fegato o dei reni, risultati anomali degli esami del sangue, eruzioni cutanee o ingiallimento della pelle (sindrome da ipersensibilità)
- ulcera allo stomaco o all'intestino tenue (ulcera peptica)
- perdita di appetito
- infiammazione della mucosa gastrica (gastrite)
- vomito di sangue (ematemesi)
- infiammazione di piccoli vasi sanguigni dovuta a reazioni allergiche (vasculite da ipersensibilità)
- reazione potenzialmente mortale con effetti simil-influenzali e formazione di vescicole sulla pelle, sugli occhi e sui genitali (necrolisi epidermica tossica)
- reazione cutanea che causa macchie o chiazze rosse sulla pelle, che possono avere l'aspetto di un bersaglio con un centro rosso scuro circondato da anelli di colore rosso più chiaro (eritema multiforme)
- grave affezione della cute che causa un'esfoliazione diffusa e caduta degli strati superiori della cute con febbre (dermatite esfoliativa), infiammazione della bocca e delle labbra (stomatite ulcerativa)
- infiammazione della mucosa interna della bocca (stomatite)
- sensibilità alla luce (fotosensibilità)
- prurito
- secchezza delle superfici umide del corpo, come la mucosa interna della bocca (membrane mucose)
- infiammazione intorno ai tubuli renali (nefrite interstiziale)
- ingiallimento della pelle e degli occhi (itterizia) talvolta con febbre
- riduzione del flusso di bile dal fegato causata da ostruzione (colestasi)
- anomalia della funzione epatica
- infiammazione del fegato (epatite)
- peggioramento dell'infiammazione del colon (esacerbazione di colite)
- peggioramento del morbo di Crohn
- formicolio o sensazione di puntura della pelle, orticaria
- minzione dolorosa (disuria)
- problemi ai reni (compromissione renale)
- una combinazione di sintomi tra cui tumefazione, ipertensione e riduzione del volume di urina causate da infiammazione dei filtri nei reni (sindrome nefritica)
- sangue nelle urine (ematuria)
- feci nere (melena)
- sensazione di debolezza (astenia)

- palpitazioni
- svenimento (sincope)
- sensazione di capogiro (vertigine)
- leggero stordimento mentale
- respiro affannoso (dispnea)
- sensazione di nervosismo
- depressione
- allucinazioni
- confusione
- disturbi visivi transitori, compresa visione offuscata
- crampi muscolari
- formicolamento (parestesia)
- bassi livelli di piastrine, componenti che favoriscono la coagulazione del sangue (trombocitopenia)
- bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi (neutropenia)
- livelli molto bassi di un tipo di globuli bianchi denominati granulociti, importanti per combattere le infezioni (agranulocitosi)
- cessazione della produzione di nuove cellule ematiche da parte del midollo osseo (anemia aplastica)
- eccessiva degradazione dei globuli rossi (anemia emolitica)

Molto raro (possono riguardare fino a 1 persona su 10 000)

- naso che cola (rinite)
- asma
- aumento dei livelli di enzimi epatici (transaminasi) osservati negli esami del sangue
- infiammazione di piccoli vasi sanguigni causata da allergia (vasculite allergica).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Attrogy

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo “SCAD.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Attrogy

- Il principio attivo è diflunisal. 1 compressa contiene 250 mg di diflunisal.
- Gli altri componenti sono cellulosa microcristallina (E460), amido pre-gelatinizzato (E1422), croscarmellosa sodica (E468), silice colloidale idrofobica (E551), magnesio stearato,

idrossipropilmetilcellulosa (E464), macrogol 3350 (E1521), biossido di titanio (E171), colorante giallo tramonto FCF (E 110), acqua purificata.

Questo medicinale contiene colorante giallo tramonto FCF (E 110), vedere paragrafo 2.

Descrizione dell'aspetto di Attrogy e contenuto della confezione

Questo medicinale è una compressa biconvessa, rivestita con film, di colore arancione chiaro, in un flacone di plastica con tappo a vite di plastica. È disponibile in confezioni da 100 compresse.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Purpose Pharma International AB

Grev Turegatan 13b

114 46 Stoccolma

Svezia

E-mail: regulatory@purposepharma.com

Produttore

SkyePharma Production S.A.S

Zone Industrielle Chesnes Ouest

55 Rue du Montmurier

38070 SAINT QUENTIN FALLAVIER

Francia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.