

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Attrogy 250 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 250 mg diflunisal.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet bevat 60 microgram zonnegeel (E 110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Lichtoranje, capsulevormige, biconvexe omhulde tablet, met de inscriptie 'D250' aan de ene zijde en zonder inscriptie aan de andere zijde. De tablet heeft een breedte van 6,35 mm en een lengte van 14,29 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Attrogy is geïndiceerd voor de behandeling van erfelijke transthyretine-gemedieerde amyloïdose (hATTR-amyloïdose) bij volwassen patiënten met polyneuropathie in stadium 1 of stadium 2.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis diflunisal is één tablet van 250 mg die tweemaal daags wordt ingenomen. De tabletten moeten bij voorkeur met voedsel worden ingenomen om het risico op gastro-intestinale bijwerkingen te verminderen (zie rubriek 4.4).

Bijzondere populaties

Ouderen

Diflunisal dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij oudere patiënten die vatbaarder zijn voor bijwerkingen. Er is geen dosisaanpassing vereist voor oudere patiënten (≥ 65 jaar) bij afwezigheid van ernstige nier- of leverinsufficiëntie (zie hieronder en de rubrieken 4.3 en 4.4). De behandeling moet regelmatig worden beoordeeld en moet worden stopgezet als er geen voordeel wordt waargenomen of intolerantie optreedt.

Nierinsufficiëntie

Aangezien diflunisal en de belangrijkste metabolieten ervan voornamelijk door de nieren worden uitgescheiden, duurt de halfwaardetijd langer bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Diflunisal is gecontra-indiceerd bij patiënten met nierinsufficiëntie ($\text{GFR} \leq 30 \text{ ml/min}$) (zie de rubrieken 4.3 en 4.4). Bij patiënten met lichte of matige nierinsufficiëntie is geen dosisaanpassing nodig.

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh A of B). Diflunisal is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C; zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing van diflunisal bij pediatrische patiënten voor de indicatie hATTR-amyloïdose.

Wijze van toediening

Vanwege de bittere smaak wordt aanbevolen om de tabletten in hun geheel door te slikken in plaats van ze te verpulveren of erop te kauwen. Patiënten die antacida innemen, moeten twee uur wachten tussen het gebruik van diflunisal en het gebruik van zuurremmende geneesmiddelen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eerdere acute astmatische aanvallen, urticaria, rinitis of angio-oedeem, geprecipiteerd door acetylsalicylzuur of andere NSAID's, vanwege risico op kruisreactie.

Actieve gastro-intestinale bloeding.

Ernstig hartfalen (zie rubriek 4.4).

Ernstige nierinsufficiëntie ($GFR \leq 30$ ml/min) (zie rubriek 4.4).

Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C; zie rubriek 4.4).

Gebruik tijdens het derde trimester van de zwangerschap en bij moeders die borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Patiënten die langdurig met NSAID's zoals diflunisal worden behandeld, moeten onder regelmatig medisch toezicht staan ter controle op bijwerkingen. Oudere patiënten zijn bijzonder gevoelig voor de bijwerkingen van NSAID's, met name gastro-intestinale bloedingen en perforatie, met een mogelijk fatale afloop. Langdurig gebruik van NSAID's bij deze patiënten wordt niet aanbevolen. Indien langdurige behandeling vereist is, moeten patiënten regelmatig worden gecontroleerd.

Gelijktijdig gebruik met NSAID's zoals cyclo-oxygenase-2-specifieke remmers moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Gastro-intestinale bijwerkingen

Diflunisal dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloedingen of ulcera. Bij patiënten met actieve maagzweren mag de behandeling alleen worden gestart als het potentiële voordeel van de behandeling groter is dan het potentiële risico op bijwerkingen.

Bij alle NSAID's is op enig moment tijdens de behandeling melding gemaakt van gastro-intestinale bloedingen, ulceratie of perforatie, met mogelijk dodelijke gevolgen, met of zonder waarschuwingssymptomen of een voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale voorvallen. Nauwlettende controle en standaard profylactische zorg, zoals protonpompremmers, ter vermindering

van het risico op gastro-intestinale effecten veroorzaakt door NSAID's, moeten worden overwogen voor patiënten die risico lopen op gastro-intestinale bijwerkingen.

Als gastro-intestinale bloeding of ulceratie optreedt, dient de behandeling te worden gestaakt.

Nierbijwerkingen

Er zijn meldingen geweest van acute interstitiële nefritis met hematurie, proteïnurie en incidenteel nefrotisch syndroom bij patiënten die diflunisal kregen.

Bij patiënten met een verminderde bloedstroom door de nieren, waarbij renale prostaglandinen een belangrijke rol spelen voor het handhaven van nierperfusie, kan toediening van een NSAID ernstige renale decompensatie veroorzaken. Patiënten met het grootste risico op deze reactie zijn patiënten met nier- of leverdisfunctie, diabetes mellitus, gevorderde leeftijd, extracellulaire volumedepletie, congestief hartfalen, sepsis of gelijktijdig gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen. Een NSAID moet met voorzichtigheid worden gegeven en de nierfunctie dient te worden gecontroleerd bij elke patiënt met een licht of matig verminderde nierreserve. Stopzetting van de NSAID-behandeling wordt gewoonlijk gevolgd door herstel tot de toestand van vóór de behandeling. Diflunisal is niet onderzocht bij patiënten met ATTR-amyloïdose met ernstige nierinsufficiëntie of terminale nierziekte en mag bij deze patiënten niet worden gebruikt (zie rubriek 4.3).

Aangezien diflunisal en de belangrijkste geconjugeerde metaboliëten ervan voornamelijk door de nieren worden uitgescheiden, moeten patiënten met een significant verminderde nierfunctie nauwlettend worden gevolgd.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire bijwerkingen

Er moet worden voorzien in passende monitoring en advies voor patiënten met een geschiedenis van hypertensie en/of licht tot matig congestief hartfalen, aangezien vloeistofretentie en oedeem zijn gemeld in combinatie met NSAID-therapie.

Gegevens van klinisch en epidemiologisch onderzoek duiden erop dat het gebruik van bepaalde NSAID's (met name bij hoge doses en bij langdurige behandeling) kan leiden tot een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bijvoorbeeld een myocardinfarct of een beroerte). Er zijn onvoldoende gegevens om een dergelijk risico voor diflunisal uit te sluiten.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire ziekte mogen alleen met diflunisal worden behandeld na zorgvuldige afweging. Een vergelijkbare afweging dient te worden gemaakt alvorens te beginnen met langdurigere behandeling van patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekte (zoals hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken, verlengd QTc-interval).

Infecties

Diflunisal dient met extra voorzichtigheid te worden gebruikt in aanwezigheid van een bestaande infectie, aangezien het de gebruikelijke tekenen en symptomen van infectie kan maskeren.

Bloedplaatjesfunctie

Diflunisal remt de bloedplaatjesfunctie. Met diflunisal behandelde patiënten die negatieve gevolgen kunnen ondervinden van veranderingen in de bloedplaatjesfunctie, zoals patiënten die een stollingsstoornissen hebben of antistollingsmiddelen gebruiken, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd.

Oculaire bijwerkingen

Vanwege meldingen van ongewenste oogbevindingen met NSAID's, zoals vermeld in rubriek 4.8, wordt het aanbevolen dat patiënten die tijdens de behandeling met diflunisal oogklachten krijgen oftalmologische beoordelingen ondergaan.

Door NSAID's verergerde luchtwegaandoeningen

Diflunisal dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die lijden aan of een voorgeschiedenis hebben van asthma bronchiale. Van NSAID's is gemeld dat ze bij sommige patiënten bronchospasme precipiteren.

Leverbijwerkingen

Met diflunisal behandelde patiënten die tekenen of symptomen van leverziekte vertonen of bij wie afwijkende leverfunctietests hebben plaatsgevonden, dienen te worden onderzocht op aanwijzingen voor ernstigere effecten op de leverfunctie. Als abnormale levertests aanhouden of verergeren, als zich tekenen of symptomen van leverziekte ontwikkelen, of als er systemische verschijnselen zoals eosinofilie of huiduitslag optreden, dient het gebruik van diflunisal te worden gestaakt.

Hulpstoffen

Attrogy bevat de azo-kleurstof zonnegeel aluminiumlak (E 110), die allergische reacties kan veroorzaken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De volgende combinaties met diflunisal dienen te worden vermeden:

Acetazolamide

Casusverslagen wijzen op een verhoogd risico op metabole acidose bij gelijktijdig gebruik van acetazolamide en salicylzuurderivaten. Uit experimentele studies blijkt dat salicylzuurderivaten, zoals diflunisal, de vrije farmacologisch werkzame concentratie van acetazolamide verhogen.

Anticoagulantia

NSAID's remmen de bloedplaatjesaggregatie en bleken bij sommige patiënten de bloedingstijd te verlengen. Personen die diflunisal krijgen toegediend en die reeds bestaande stollingsstoornissen hebben of gelijktijdig met een antistollingstherapie worden behandeld, dienen nauwlettend te worden gecontroleerd. Dit geldt voor alle antistollingstherapieën, met inbegrip van vitamine K-antagonisten (bijv. warfarine), heparines en directe orale anticoagulantia (DOAC's, bijv. rivaroxaban). De dosering van orale anticoagulantia moet mogelijk worden aangepast.

Indometacine

Diflunisal vermindert de renale klaring en glucuronidering van indometacine, wat leidt tot een aanzienlijke toename van de plasmaspiegel van indometacine.

Methotrexaat

Diflunisal kan nierdisfunctie veroorzaken, met een verminderde excretie van methotrexaat tot gevolg. Diflunisal kan ook concurreren om geneesmiddeltransporteiwitten die verantwoordelijk zijn voor de excretie van methotrexaat (bijv. OAT1 en OAT3).

Andere NSAID's en acetylsalicylzuur

Het gelijktijdige gebruik van diflunisal en andere NSAID's (met inbegrip van selectieve cyclo-oxygenase-2-remmers) wordt niet aanbevolen, vanwege de verhoogde kans op gastro-intestinale toxiciteit.

Corticosteroïden

Het risico op gastro-intestinale bloedingen en ulceratie in verband met NSAID's is verhoogd bij gebruik in combinatie met corticosteroïden.

Tacrolimus

Er bestaat een mogelijk verhoogd risico op nefrotoxiciteit wanneer NSAID's samen met tacrolimus worden toegediend.

Bloedplaatjesaggregatieremmers en selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's)

Er bestaat een verhoogd risico op gastro-intestinale bloedingen bij gelijktijdig gebruik van NSAID's.

Combinaties die bijzondere voorzorgsmaatregelen of dosisaanpassingen vereisen:

Antacida

Gelijktijdige toediening van aluminiumhydroxide vermindert de absorptie van diflunisal. Tussen de inname van deze geneesmiddelen dient een tussenpoos van twee uur te worden aangehouden.

Ciclosporine

Gelijktijdige toediening van NSAID's met ciclosporine is in verband gebracht met een toename van door ciclosporine geïnduceerde toxiciteit, mogelijk als gevolg van verminderde synthese van renale prostacycline. Bij patiënten die ciclosporine gebruiken, moeten NSAID's met voorzichtigheid worden gebruikt en moet de nierfunctie zorgvuldig worden gecontroleerd.

Middelen tegen hypertensie

De antihypertensieve werking van sommige geneesmiddelen tegen hypertensie, waaronder ACE-remmers, bètablokkers en diuretica, kan worden verminderd bij gelijktijdig gebruik met NSAID's. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het overwegen van de toevoeging van NSAID-therapie aan het behandelingschema van een patiënt die antihypertensieve therapie krijgt.

Hartglycosiden

Er is melding gemaakt van een verhoging van de serumdigoxineconcentratie bij gelijktijdig gebruik van acetylsalicylzuur, indometacine en andere NSAID's. Daarom moeten de serumdigoxinespiegels nauwlettend worden gecontroleerd wanneer gelijktijdige behandeling met digoxine en NSAID's wordt gestart of gestaakt.

Diuretica

NSAID's kunnen de effecten van diuretica verminderen. Diuretica kunnen het risico op nefrotoxiciteit van NSAID's verhogen.

Lithium

Gelijktijdig gebruik van indometacine en lithium leidde tot een klinisch relevante verhoging van plasmalithium en vermindering van de renale lithiumklaring bij psychiatrische patiënten en normale proefpersonen met steady-state-plasmaconcentraties van lithium. Dit effect wordt toegeschreven aan een remming van de prostaglandinesynthese en er is kans op vergelijkbare gevolgen bij gebruik van andere NSAID's. Wanneer een NSAID en lithium gelijktijdig worden gegeven, moet de patiënt bijgevolg zorgvuldig worden geobserveerd op tekenen van lithiumtoxiciteit. Bovendien moet de frequentie van de monitoring van de serumlithiumconcentraties bij aanvang van een dergelijke combinatietherapie worden verhoogd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van diflunisal oligohydramnion veroorzaken als gevolg van foetale nierdisfunctie. Deze aandoening kan kort na aanvang van de behandeling optreden en is doorgaans reversibel na stopzetting daarvan. Daarnaast zijn er meldingen geweest van constrictie van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester; in de meeste gevallen verdween de aandoening na stopzetting van de behandeling. Daarom dient diflunisal tijdens het eerste en tweede trimester van de zwangerschap niet te worden gegeven, tenzij dit kennelijk noodzakelijk is. Als behandeling met diflunisal noodzakelijk is, dient vanaf week 20 van de zwangerschap tot het derde trimester van de zwangerschap (week 28), wanneer diflunisal gecontra-indiceerd is, prenatale controle op oligohydramnion en constrictie van de ductus arteriosus te worden uitgevoerd. De behandeling met diflunisal moet worden stopgezet als er sprake is van oligohydramnion of constrictie van de ductus arteriosus.

In het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesyntheseremmers de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (vroegtijdige constrictie/sluiting van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- nierdisfunctie (zie hierboven).

Daarnaast kunnen de moeder en het pasgeboren kind aan het einde van de zwangerschap worden blootgesteld aan:

- mogelijke verlenging van de bloedingstijd, een antiaggregatie-effect dat zelfs bij zeer lage doses kan optreden;
- remming van de baarmoedercontracties, met een uitgestelde of verlengde bevalling tot gevolg.

Daarom is diflunisal gecontra-indiceerd tijdens het derde trimester van de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Diflunisal wordt in zodanige mate uitgescheiden in de moedermelk dat effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen waarschijnlijk zijn. Diflunisal is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Het gebruik van diflunisal kan de vrouwelijke vruchtbaarheid verminderen en wordt niet aanbevolen bij vrouwen die proberen zwanger te worden. Bij vrouwen die moeite hebben om zwanger te raken of die worden onderzocht in verband met onvruchtbaarheid, dient de stopzetting van diflunisal te worden overwogen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Diflunisal heeft naar verwachting geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende en belangrijkste bijwerkingen die voor diflunisal werden gemeld, zijn van gastro-intestinale aard.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen worden hieronder vermeld per systeem/orgaanklasse (SOC) van MedDRA en per frequentie categorie volgens de standaardconventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1 Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zeer zelden
Infecties en parasitaire aandoeningen		Virale gastro-enteritis		
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Trombocytopenie, neutropenie, agranulocytose, aplastische anemie, hemolytische anemie	
Immuunsysteemaandoeningen			Acute anafylactische reactie met bronchospasme, angio-oedeem, overgevoeligheidsvasculitis, overgevoeligheidssyndroom	
Psychische stoornissen			Depressie, hallucinaties, nervositeit, verwardheid	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, slapeloosheid	Vertigo, licht gevoel in het hoofd, paresthesie	
Oogaandoeningen		Oculaire hypertensie	Visusstoornissen van voorbijgaande aard, waaronder wazig zien	
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Tinnitus		
Hartaandoeningen		Hartfalen	Hartkloppingen, syncope	
Bloedvataandoeningen		Hypertensie		Allergische vasculitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			Dyspneu	Rinitis, astma

Systeem/orgaanklasse	Ze er vaak	Vaak	Soms	Ze er zelden
Maagdarmslaandoeninge n	Dyspepsi e	Gastro- intestinale pijn, diarree, misselijkheid, braken, constipatie, flatulentie, gastro- intestinale perforatie en bloeding, gastro- oesofageale refluxziekte	Maagzweer, anorexie, gastritis, hematemese, melaena, stomatitis ulcerosa, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn	
Lever- en galaandoeningen			Geelzucht, soms met koorts, cholestase, afwijkende leverfunctie, hepatitis	Transaminase n verhoogd
Huid- en onderhuidaandoeningen		Huiduitslag, zweeten, dermatitis, erytheem	Pruritus, droge slijmvliezen, stomatitis, fotosensitiviteit, urticaria, erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse, exfoliatieve dermatitis	
Skeletspierstelsel- en bindweefslaandoeningen			Spiërkrampen	
Nier- en urineafslaatdoeningen		Nierfalen, proteïnurie	Dysurie, nierinsufficiëntie, interstitiële nefritis, hematurie, nefritisch syndroom	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid , oedeem, perifeer oedeem, pijn op de borst, vroegtijdige verzadiging	Asthenie, verlies van eetlust	
Onderzoeken		Occult bloed positief, hematocriet verminderd		

Een schijnbaar overgevoeligheidssyndroom is gemeld bij enkele patiënten die met diflunisal werden behandeld. Dit syndroom uit zich in de volgende symptomen: koorts, koude rillingen, huidreacties van variërende ernst, veranderingen in de leverfunctie, geelzucht, leukopenie, trombocytopenie, eosinofilie, gedissemineerde intravasculaire stolling, nierinsufficiëntie, adenitis, artralgie, myalgie, artritis, anorexie, desoriëntatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De meest voorkomende tekenen en symptomen die bij overdosering worden waargenomen, zijn sufheid, duizeligheid, braken, misselijkheid, epigastrische pijn, gastro-intestinale bloeding, diarree, hyperventilatie, tachycardie, zweten, tinnitus, desoriëntatie, stupor, excitatie en coma. Verminderde urineproductie en cardiorespiratoire stilstand zijn ook gemeld. De laagste dosis van enkel diflunisal waarbij melding is gemaakt van overlijden, was 15 g. Er is ook melding gemaakt van overlijden als gevolg van een gemengde overdosis die 7,5 g diflunisal omvatte.

In het geval van een recente overdosering moet de maag worden leeggemaakt door braken op te wekken of een maagspoeling uit te voeren. De patiënt moet zorgvuldig worden geobserveerd en symptomatische en ondersteunende behandeling krijgen.

Probeer de nierfunctie te behouden om de uitscheiding van het geneesmiddel via de urine te vergemakkelijken. Vanwege de hoge mate van eiwitbinding wordt hemodialyse niet aanbevolen. Controleer de nier- en leverfunctie en de klinische toestand van de patiënt. Convulsies dienen te worden behandeld met anticonvulsieve medicatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: salicylzuur en derivaten daarvan.

ATC-code: NO2BA11

Werkingsmechanisme

Diflunisal is een krachtige stabilisator van tetramerische transthyretine (TTR), die het tetrameer effectief stabiliseert tegen dissociatie naar de TTR-monomeren die verantwoordelijk zijn voor de amyloïdosepathologie.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Methodologie

De werkzaamheid en veiligheid van diflunisal werden onderzocht in een internationaal, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek. N = 130 patiënten werden in een 1:1-verhouding gerandomiseerd en kregen gedurende twee jaar tweemaal daags 250 mg diflunisal (n = 64) of overeenkomende placebo (n = 66). De patiënten waren tussen de 18 en 75 jaar oud, hadden een door biopsie aangetoonde amyloïdeafzetting, waren mutant TTR-genopositief, vertoonden klinische tekenen van perifere of autonome neuropathie en besteedden routinematig meer dan 50 % van hun wakkere uren uit het bed of de stoel (ECOG-prestatiestatus < 3). Uitsluitingen betroffen onder meer alternatieve oorzaken van sensorimotorische polyneuropathie, beperkte overlevingsverwachting (< 2 jaar), voorafgaande levertransplantatie, ernstig congestief hartfalen (klasse IV NYHA), nierinsufficiëntie (geschatte creatinineklaring < 30 ml/min) en aanhoudende anticoagulatie. De mutatieverdeling van de onderzochte patiënten was V30M (n = 71), L58H (n = 15), T60A (n = 15), S50R (n = 4), F64L (n = 4), D38A, S77Y, E89Q & V122I (elk n = 2), V30G, V32A, K35N, K35t, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S & I107F (elk n = 1).

Het primaire eindpunt, namelijk het verschil in progressie van polyneuropathie tussen de behandelingen, werd gemeten aan de hand van de Neuropathy Impairment Score plus 7 zenuwtests (NIS+7). De NIS+7-scores variëren van 0 (geen neurologische deficiënties) tot 270 punten (geen detecteerbare perifere zenuwfunctie).

Resultaten

De patiënten hadden bij baseline een gemiddelde leeftijd van 60,2 jaar en een gemiddelde NIS+7-score van 55,3 eenheden. 66,9 % van de patiënten was man en 78,5 % was wit. 122 van de 130 patiënten (93,8%) bevonden zich in FAP-stadium 1 of 2 van de ziekte.

De baselinenkenmerken, de TTR-genotypering en het polyneuropathiestadium waren vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen. Bijna een derde (30,8%) van de patiënten had behoefte aan ondersteuning bij het lopen en 4 patiënten in elke behandelgroep waren rolstoelgebonden (FAP-stadium 3). De uitkomstmaten vertoonden geen statistisch verschil tussen de groepen bij inschrijving.

51,5 % van de patiënten stopte met het onderzoeksgeneesmiddel vóór afloop van de behandelperiode van 2 jaar (42,2 % van de naar diflunisal gerandomiseerde patiënten en 60,6 % van de naar placebo gerandomiseerde patiënten). Ziekteprogressie en orthotopische levertransplantatie waren de belangrijkste redenen voor stopzetting. Uit analyse bleek dat aan de stopzetting een aanzienlijk slechtere ziekte-toestand voorafging. De patiënten die na 12 maanden stopten, hadden een aanzienlijk hogere score voor NIS+7 na 12 maanden. De ITT-analyse wordt hieronder weergegeven:

Tabel 2 Resultaten van longitudinale analyse in de ITT-populatie

Variabele	Baselinescore		Gemiddeld verschil na aftrekking van placebo-effecten in maand 12 (95 %-BI)	Gemiddeld verschil na aftrekking van placebo-effecten in maand 24 (95 %-BI)
	Diflunisal	Placebo		
NIS+7 (primair eindpunt)	51,57	59,00	6,4 (1,2, 11,6) p = 0,017	18,0 (9,9, 26,2) p < 0,001

De resultaten waren onafhankelijk van geslacht, geografische regio en ernst van de ziekte bij opname in het onderzoek.

De meerderheid van de onderzochte patiënten (77,7 %) had een van de drie meest voorkomende ‘single-site’-TTR-varianten. Er zijn ten minste 100 andere potentiële ‘single-site’-mutaties die in verband kunnen worden gebracht met het potentieel om TTR-amyloïdose te veroorzaken. Daarvan waren er 19 in het onderzoek vertegenwoordigd. Het werkingsmechanisme van diflunisal zal naar verwachting vertaalbaar zijn naar alle TTR-varianten en de resultaten van het onderzoek zullen naar verwachting geldig zijn ongeacht de onderliggende mutatie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Diflunisal wordt bijna volledig geabsorbeerd wanneer het in therapeutische doses wordt gebruikt. Piekplasmaconcentraties worden bereikt binnen 2 tot 3 uur. Voedsel beïnvloedt de absorptiesnelheid van diflunisal, maar niet de mate van absorptie.

Distributie

De mate van eiwitbinding in plasma is hoog; ongeveer 98-99 % van diflunisal in plasma wordt aan eiwitten gebonden.

Bij de klinische dosis van tweemaal daags 250 mg worden de steady-state-concentraties van diflunisal in plasma na 4-5 dagen bereikt en bedraagt de plasma-eliminatiehalfwaardetijd van diflunisal 8-10 uur. Bij hogere herhaalde doses van tweemaal daags diflunisal stijgen de tijdsduur tot steady-state-concentraties van diflunisal en de plasma-eliminatiehalfwaardetijd in verhouding met de dosis.

Biotransformatie

Er zijn geen metabolieten van diflunisal aangetroffen in menselijk plasma. Diflunisal wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd door fase 2-conjugatie-enzymen en de conjugaten ervan zijn teruggevonden in de urine.

Eliminatie

Bij mensen wordt diflunisal voornamelijk gemetaboliseerd tot twee glucuronideconjugaten en één sulfaatconjugaat, die in water oplosbaar zijn en in de urine worden uitgescheiden. Diflunisal wordt ook in kleinere hoeveelheden uitgescheiden in de urine; ongeveer 5 % van de toegediende dosis. Leeftijd, gewicht, geslacht en etnische afkomst zullen naar verwachting geen significant effect hebben op de eliminatie van diflunisal.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen in aanvulling op de risico's die reeds zijn vermeld in andere rubrieken van deze samenvatting van de productkenmerken. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel. Op basis van doses/equivalente doses voor de mens lag de blootstelling bij NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels) in de verschillende onderzoeken echter slechts iets hoger of zelfs lager dan die bij patiënten die de maximale aanbevolen dosis voor mensen kregen.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er zijn geen aanwijzingen gevonden voor effecten van diflunisal op de vruchtbaarheid bij ratten, maar er is wel aangetoond dat het middel de duur van de dracht bij ratten verlengt. Bij diflunisal zijn geen aanwijzingen gevonden voor ontwikkelingstoxiciteit bij muizen, ratten en cynomolgusapen. Ernstige maternale hemolytische anemie werd uitsluitend veroorzaakt bij konijnen, met ontwikkelingstoxiciteiten bij foetussen als gevolg.

Juveniele toxiciteit

De gegevens wijzen erop dat diflunisal toxischer is voor neonatale ratten en honden dan voor volwassen dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose (E 460) (PH 101)
Voorgegelatineerd zetmeel (E 1422)
Croscarmellose-natrium (E 468)
Hydrofoob colloïdaal siliciumdioxide (E 551)
Magnesiumstearaat
Hydroxypropylmethylcellulose (E 464) 2910 E5/hypromellose
Macrogol 3350 (E 1521)
Titaandioxide (E 171)
Zonnegeel aluminiumlak (E 110)
Gezuiverd water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fles van HDPE met kindveilige verzegelde schroefdop van polypropyleen met voering. Verpakkingsgrootte van 100 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1929/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/07/2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, lid 7, van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ETIKET OP KARTONNEN DOOS EN FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Attrogy 250 mg filmomhulde tabletten
diflunisal

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat 250 mg diflunisal

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zonnegeel FCF (E 110)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Filmomhulde tablet

100 tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor oraal gebruik
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Purpose Pharma International AB
114 46 Stockholm
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1929/001

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Attrogy [alleen buitenverpakking]

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Attrogy 250 mg filmomhulde tabletten diflunisal

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Attrogy en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Attrogy en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Attrogy bevat de werkzame stof diflunisal.

Attrogy wordt gebruikt bij:

- volwassenen voor de behandeling van familiale transthyretineamyloïdose in stadium 1 met polyneuropathie, een erfelijke ziekte waarbij amyloïdefibrillen (vezels) zich ophopen in weefsels in het lichaam, ook rond de zenuwen – in stadium 1 hebben patiënten klachten zoals tintelingen, geen gevoel of zwakte, vooral in de benen of voeten;
- volwassenen voor de behandeling van familiale transthyretineamyloïdose in stadium 2 met polyneuropathie, een erfelijke ziekte waarbij amyloïdefibrillen (vezels) zich ophopen in weefsels in het lichaam, ook rond de zenuwen. In stadium 2 kunnen patiënten ergere tintelingen, geen gevoel of zwakte in de handen en voeten hebben, waardoor het moeilijker wordt om te lopen of normale activiteiten te doen.

Bij patiënten met familiale transthyretineamyloïdose werkt transthyretine (een eiwit) niet goed. Het wordt makkelijk afgebroken. Het afgebroken eiwit maakt een vezelachtige stof die amyloïdefibrillen heten. Die hopen zich op in weefsels en organen rond het lichaam. Daardoor kunnen de weefsels en organen niet normaal werken.

Attrogy stabiliseert transthyretine door zich eraan te hechten, zodat het stabiel wordt en niet meer uit elkaar valt. Dit zorgt ervoor dat stukjes van het ongewone eiwit geen schadelijke amyloïdefibrillen maken.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

- U heeft vroeger klachten gehad zoals acute astma, huiduitslag, een loopneus of een opgezwollen huid na het gebruik van geneesmiddelen met acetylsalicylzuur. Dat is een stof die in veel geneesmiddelen zit die worden gebruikt om pijn te verminderen en koorts te verlagen. Of u heeft deze klachten gehad na het gebruik van niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's), bijvoorbeeld ibuprofen, naproxen, diclofenac en celecoxib. Die worden gebruikt om koorts, pijn en ontsteking te verminderen.
- U heeft een bloeding in uw maag of darmen.
- U heeft hartfalen.
- U heeft erge nierproblemen.
- U heeft erge leverproblemen.
- U bent in de laatste 3 maanden van uw zwangerschap.
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt:

- als u NSAID-geneesmiddelen gebruikt, bijvoorbeeld ibuprofen, naproxen, diclofenac of celecoxib – vooral als u ouder bent dan 65 jaar moet u met uw arts praten voordat u dit geneesmiddel gebruikt;
- als u maagzweren of darmzweren heeft of heeft gehad;
- als u vroeger al problemen heeft gehad met uw hart of bloedsomloop, zoals hoge bloeddruk, of als uw hart het bloed niet zo goed rondpompt als zou moeten, waardoor u last heeft van kortademig zijn, moe zijn en gezwollen enkels, hartziekte door het smaller worden of verstopping van de bloedvaten die bloed naar de hartspier brengen, minder bloed dat door de slagaders van uw benen en armen stroomt of een ziekte van de bloedvaten die bloed naar de hersenen brengt;
- als u te veel vetten (bijvoorbeeld cholesterol) in uw bloed heeft, als u rookt en/of als u een elektrische afwijking van het hart heeft die 'lang-QT-syndroom' heet;
- als uw nieren minder goed werken of als u diabetes heeft, omdat u dan risico loopt op problemen met uw nieren als u uitgedroogd raakt – daarom moet u voordat u dit middel gebruikt een arts om advies vragen als u niet genoeg heeft gedronken; of als uw lichaam vocht heeft verloren doordat u de hele tijd moest overgeven of diarree had;
- als uw hart of lever minder goed of niet normaal werkt, als uw bloed niet stolt zoals zou moeten of als u bloedverdunners gebruikt;
- als u klachten van een infectie heeft;
- als u problemen met uw ogen heeft of als u nieuwe oogproblemen krijgt; het wordt geadviseerd uw ogen te laten controleren;
- als u astma of ademhalingsproblemen heeft of heeft gehad.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Attrogy is niet bedoeld voor gebruik bij kinderen of jongeren tot 18 jaar. Zij hebben geen klachten van familiale transthyretineamyloidose.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Attrogy nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Dat is vooral belangrijk als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Maagzuurremmers waar aluminiumhydroxide in zit. Dat wordt gebruikt voor de behandeling van brandend maagzuur. Gebruikt u een maagzuurremmer? Wacht dan 2 uur tussen het innemen van Attrogy en het innemen van maagzuurremmers.
- Acetazolamide (tegen glaucoom).
- Methotrexaat (tegen kanker en reuma).
- Warfarine en andere via de mond ingenomen bloedverdunners en middelen tegen de samenklontering van bloedplaatjes (gebruikt om ervoor te zorgen dat u geen bloedpropjes krijgt).
- Acetylsalicylzuur (een stof in veel geneesmiddelen die worden gebruikt om pijn te verminderen en koorts te verlagen).

- Indomethacine en andere NSAID's (gebruikt om koorts, pijn en ontsteking te verminderen).
- Ciclosporine en tacrolimus (gebruikt om ervoor te zorgen dat organen die u door transplantatie heeft gekregen niet worden afgestoten).
- Geneesmiddelen die worden gebruikt tegen hoge bloeddruk of problemen met het hartritme.
- Plasmiddelen, bijvoorbeeld hydrochloorthiazide, furosemide, amiloride (tegen vastgehouden vocht).
- Lithium (gebruikt bij bipolaire stoornis).
- Corticosteroïden (gebruikt om ontstekingen te behandelen).
- Selectieve serotonineheropnameremmers, algemeen bekend als SSRI's (tegen depressie).

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap

Gebruik dit middel niet tijdens de eerste 6 maanden van uw zwangerschap, behalve als het echt nodig is en uw arts dit adviseert. **Gebruik dit middel niet** in de laatste 3 maanden van uw zwangerschap.

Dit geneesmiddel kan schadelijk zijn voor uw ongeboren kind of problemen veroorzaken bij de bevalling. Uw ongeboren kind kan last krijgen van nierproblemen en hartproblemen. Het middel kan van invloed zijn op hoe makkelijk u en uw baby kunnen bloeden. Het kan ook zijn dat u later bevalt of de bevalling langer duurt.

Gebruikt u dit geneesmiddel vanaf week 20 van de zwangerschap langer dan een paar dagen? Dan zal uw arts extra controle adviseren. De reden hiervoor is dat Attrogy bij uw ongeboren kind nierproblemen kan veroorzaken. Die zorgen ervoor dat er minder vocht rond de baby in de baarmoeder (oligohydramnion) zit. Het kan ook zijn dat een bloedvat (de ductus arteriosus) in het hart van uw baby smaller wordt. U moet stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel vóór week 28 van uw zwangerschap.

Borstvoeding

Gebruik Attrogy niet als u borstvoeding geeft. De werkzame stof in Attrogy, diflunisal, komt in de moedermelk.

Vruchtbaarheid

Het gebruik van Attrogy kan de vruchtbaarheid bij vrouwen verminderen. Het wordt niet geadviseerd bij vrouwen die proberen zwanger te worden.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft waarschijnlijk geen invloed op hoe goed u kunt rijden of machines kunt gebruiken.

Attrogy bevat zonnegeel FCF (E 110)

Kan allergische reacties veroorzaken.

Attrogy bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, wat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts.

De aanbevolen dosering is 2 keer per dag 1 tablet van 250 mg.

Het wordt geadviseerd de tabletten heel door te slikken. Het wordt afgeraden om de tabletten te fijn te maken of erop te kauwen. Ze kunnen bitter smaken. Neem de tabletten het liefst samen met eten in om het risico op problemen met uw maag en darmen te verlagen. Gebruikt u maagzuurremmers? Dan moet u 2 uur wachten voordat u een Attrogytablet inneemt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Neem meteen contact op met een arts of apotheker voor advies.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Heeft u een dosis overgeslagen? Wacht dan tot het tijd is om de volgende dosis in te nemen. Neem de tablet dan zoals normaal in.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Erge bijwerkingen

Stop met het gebruik van Attrogy en neem meteen contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen heeft.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- zwelling van het gezicht, de lippen, de tong, de keel, de armen of de benen; dit kunnen symptomen zijn van angio-oedeem (een plotselinge zwelling die vaak veroorzaakt wordt door een allergische reactie);
- een erge huiduitslag over uw hele lichaam met vervelling. Die kan samengaan met koorts, symptomen die op griep lijken en blaren in de mond, ogen en/of geslachtsdelen. Dit kunnen symptomen zijn van een levensbedreigende reactie die het syndroom van Stevens-Johnson heet.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- klachten van darmbloedingen. Zoals bloedverlies in uw stoelgang, zwarte ontlasting die lijkt op teer, of overgeven met bloed of donkere deeltjes die lijken op koffiedik.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- problemen met de spijsvertering (indigestie) of brandend maagzuur (dyspepsie).

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- virusinfecties in de maag;
- maagpijn en darmpijn (gastro-intestinale pijn);
- diarree;
- misselijk zijn;
- overgeven;
- verstopping;
- winderig zijn;

- een scheur (perforatie) in de maag of darm;
- een bloeding in de maag of darm;
- het terugstromen van maagzuur naar de buis die de mond verbindt met de maag (gastro-oesofageale refluxziekte);
- zich vol voelen na het eten van weinig voedsel (vroegtijdige verzadiging);
- hoofdpijn;
- duizelig zijn;
- een hoge oogdruk (oculaire hypertensie);
- slaapproblemen (insomnie);
- moe zijn;
- slaperig zijn (somnolentie);
- huiduitslag;
- zweten;
- oorsuizen (tinnitus);
- nierfalen;
- hartfalen;
- pijn op de borst;
- ontsteking van de huid (dermatitis);
- een rode huid (erytheem);
- hoge bloeddruk (hypertensie);
- vastgehouden vocht (oedeem);
- minder rode bloedcellen (hematocriet verminderd);
- verborgen bloed in de ontlasting (occult bloed positief);
- ongewoon veel eiwit in uw plas (proteïnurie).

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- een plotselinge, erge allergische reactie waarbij de luchtwegspier te veel samentrekt, wat zorgt voor ademhalingsproblemen (acute anafylactische reactie met bronchospasme);
- vochtophoping rond het hart (angio-oedeem);
- koorts, koude rillingen, spierpijn of gewrichtspijn, ongewone lever- of niertests, ongewone bloedtests, huiduitslag of het geel worden van de huid (overgevoeligheidssyndroom);
- een zweer in de maag of dunne darm (maagzweer);
- minder zin in eten;
- ontsteking van de maagwand (gastritis);
- bloed overgeven (hematemese);
- ontsteking van kleine bloedvaten door allergische reacties (overgevoeligheidsvasculitis);
- een levensbedreigende reactie met klachten die lijken op griep en blaren op de huid, in de mond, aan de ogen en op de geslachtsdelen (toxische epidermale necrolyse);
- een huidreactie die rode vlekken of plekken op de huid veroorzaakt die eruit kunnen zien als 'schietschijven', met een donkerrood centrum waar blekere rode ringen omheen zitten (erythema multiforme);
- een erge huidziekte die schilferen en loslaten van de bovenste huidlagen over uw hele lichaam veroorzaakt met koorts (exfoliatieve dermatitis) en ontsteking van de mond en lippen (ulceratieve stomatitis);
- ontsteking van het mondslijmvlies (stomatitis);
- gevoelig zijn voor licht (fotosensitiviteit);
- jeuk (pruritus);
- droog zijn van vochtige plaatsen van het lichaam, zoals het slijmvlies in de mond (slijmvliezen);
- ontsteking rond de nierbuisjes (interstitiële nefritis);
- het geel worden van de huid en ogen (geelzucht), soms samen met koorts;
- er stroomt minder gal uit de lever door een blokkering (cholestase);
- ongewone leverfunctie;
- ontsteking van de lever (hepatitis);

- erger worden van een ontsteking van de dikke darm (exacerbatie van colitis);
- erger worden van de ziekte van Crohn;
- tintelingen of een prikkend gevoel van de huid, netelroos (urticaria);
- pijn bij het plassen (dysurie);
- nierproblemen (nierfunctiestoornis);
- een combinatie van klachten zoals zwelling, hoge bloeddruk en minder moeten plassen, door een ontsteking van de filtereenheden in de nieren (nefritisch syndroom);
- bloed in uw plas (hematurie);
- zwarte ontlasting die lijkt op teer (melaena);
- gevoel van zwakte (asthenie);
- hartkloppingen;
- flauwvallen (syncope);
- een draaierig gevoel (vertigo);
- een licht gevoel in het hoofd;
- kortademig zijn (dyspneu);
- een zenuwachtig gevoel;
- depressie;
- hallucinaties;
- in de war zijn;
- tijdelijke problemen met uw zicht, waaronder wazig zien;
- spierkrampen;
- tintelingen (paresthesie);
- te weinig bloedplaatjes, delen van het bloed die de bloedstolling verbeteren (trombocytopenie);
- te weinig neutrofielen, een soort witte bloedcellen (neutropenie);
- erg weinig granulocyten, een soort witte bloedcellen die belangrijk zijn om een infectie tegen te gaan (agranulocytose);
- het beenmerg stopt met het maken van nieuwe bloedcellen (aplastische anemie);
- te veel afbreken van rode bloedcellen (hemolytische anemie).

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10 000 gebruikers):

- loopneus (rinitis);
- astma;
- te veel leverenzymen (transaminasen), zoals blijkt uit bloedonderzoek;
- ontsteking van de kleine bloedvaten door een allergie (allergische vasculitis).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket en de doos na EXP. Daar staan een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is diflunisal. 1 tablet bevat 250 mg diflunisal.
 - De andere stoffen in dit middel zijn microkristallijne cellulose (E 460), voorgegelatineerd zetmeel (E 1422), croscarmellose sodium (E 468), hydrofoob colloïdaal siliciumdioxide (E 551), magnesiumstearaat, hypromellose (E 464), macrogol 3350 (E 1521), titaandioxide (E 171), zonnegeel FCF (E 110), gezuiverd water.
- Dit geneesmiddel bevat zonnegeel FCF (E 110); zie rubriek 2.

Hoe ziet Attrogy eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Dit geneesmiddel heeft de vorm van een lichtoranje, dubbelbolle, filmomhulde tablet in een plastic fles met een plastic schroefdop. Het is te krijgen in verpakkingen met 100 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Purpose Pharma International AB
Grev Turegatan 13b
114 46 Stockholm
Zweden
e-mail: regulatory@purposepharma.com

Fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.