

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Attrogy 250 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 250 mg de diflunisal.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Cada comprimido contém 60 microgramas de amarelo sol (E110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido, cor de laranja clara, com forma da cápsula, biconvexo, com a gravação «D250» numa das faces e liso na outra face. O comprimido tem 6,35 mm de largura e 14,29 mm de comprimento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Attrogy é indicado para o tratamento da amiloidose hereditária mediada por transtirretina (amiloidose ATTRh) em doentes adultos com polineuropatia de estágio 1 ou de estágio 2.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada de diflunisal é de um comprimido de 250 mg duas vezes por dia. Os comprimidos devem ser tomados, de preferência, com alimentos para reduzir o risco de reações adversas gastrointestinais (ver secção 4.4).

Populações especiais

Idosos

O diflunisal deve ser utilizado com precaução em doentes idosos que sejam mais suscetíveis a reações adversas. Não é necessário um ajuste da dose para doentes idosos (≥ 65 anos) na ausência de insuficiência renal ou hepática grave (ver abaixo e secções 4.3 e 4.4). O tratamento deve ser revisto a intervalos regulares e descontinuado caso não se observe qualquer benefício ou caso ocorra intolerância.

Compromisso renal

Uma vez que o diflunisal e os seus principais metabolitos são eliminados principalmente pelos rins, a sua semivida é prolongada em doentes com função renal reduzida. O diflunisal é contraindicado em doentes com compromisso renal (TFG ≤ 30 ml/min) (ver secções 4.3 e 4.4). Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

Compromisso hepático

Não é necessário o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado (Child-Pugh A ou B). O diflunisal é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C; ver secção 4.3).

População pediátrica

Não existe utilização relevante de diflunisal na população pediátrica na indicação de amiloidose ATTRh.

Modo de administração

Recomenda-se que os comprimidos sejam engolidos inteiros, não esmagados nem mastigados, devido ao sabor amargo. Os doentes que estejam a tomar antiácidos devem deixar um intervalo de 2 horas entre a toma de diflunisal e a toma de antiácidos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Crises asmáticas agudas anteriores, urticária, rinite ou angioedema precipitadas por ácido acetilsalicílico ou outros AINE, devido ao risco de reação cruzada.

Hemorragia gastrointestinal ativa.

Insuficiência cardíaca grave (ver secção 4.4).

Compromisso renal grave (TFG ≤ 30 ml/min) (ver secção 4.4).

Compromisso hepático grave (Child-Pugh C; ver secção 4.4).

Utilização durante o terceiro trimestre de gravidez e em mães a amamentar (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Os doentes tratados com AINE a longo prazo, tais como o diflunisal, devem ser submetidos a supervisão médica regular para monitorizar a ocorrência de reações adversas. Os doentes idosos são particularmente suscetíveis às reações adversas dos AINE, sobretudo hemorragia e perfuração gastrointestinais, que podem ser fatais. O uso prolongado de AINE nestes doentes não é recomendado. Quando é necessária terapêutica prolongada, os doentes devem ser monitorizados regularmente.

Deve evitar-se a utilização com AINE concomitantes, incluindo inibidores específicos da ciclo-oxigenase-2 (ver secção 4.5).

Efeitos gastrointestinais

O diflunisal deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes de hemorragia gastrointestinal ou úlceras. Em doentes com úlceras pépticas ativas, o tratamento só deve ser iniciado se o potencial benefício do tratamento for superior ao potencial risco de reações adversas.

Foram notificados casos de hemorragia, ulceração ou perfuração gastrointestinais, que podem ser fatais, com todos os AINE em qualquer momento durante o tratamento, com ou sem sintomas de advertência ou antecedentes de acontecimentos gastrointestinais graves. Deve ser considerada uma monitorização rigorosa e cuidados profiláticos padrão, tais como inibidores da bomba de prótons, a fim de reduzir o risco de efeitos gastrointestinais causados pelos AINE em doentes em risco de efeitos secundários gastrointestinais.

Em caso de ocorrência de hemorragia ou ulceração gastrointestinal, o tratamento deve ser retirado.

Efeitos renais

Foram notificados casos de nefrite intersticial aguda com hematúria, proteinúria e, ocasionalmente, síndrome nefrótica em doentes que receberam diflunisal.

Em doentes com fluxo sanguíneo renal reduzido, nos quais as prostaglandinas renais desempenham um papel importante na manutenção da perfusão renal, a administração de um AINE pode precipitar a descompensação renal manifesta. Os doentes em maior risco desta reação são os doentes com disfunção renal ou hepática, diabetes mellitus, idade avançada, depleção do volume extracelular, insuficiência cardíaca congestiva, sépsis ou uso concomitante de qualquer medicamento nefrotóxico. Um AINE deve ser administrado com precaução e a função renal deve ser monitorizada em qualquer doente que possa ter uma reserva renal ligeira ou moderadamente reduzida. A descontinuação da terapêutica com AINE é geralmente seguida de recuperação para o estado pré-tratamento. O diflunisal não foi estudado em doentes com amiloidose ATTR com compromisso renal grave ou doença renal de fase terminal e não pode ser utilizado nestes doentes (ver secção 4.3).

Uma vez que o diflunisal e os seus principais metabolitos conjugados são eliminados principalmente pelos rins, os doentes com função renal significativamente comprometida devem ser cuidadosamente monitorizados.

Efeitos cardiovasculares e cerebrovasculares

É necessária monitorização e aconselhamento adequados em doentes com historial de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva ligeira a moderada, dado que foram notificados casos de retenção de líquidos e edema no contexto da terapêutica com AINE.

Ensaio clínico e dados epidemiológicos sugerem que o uso de alguns AINE (particularmente em doses elevadas e no tratamento a longo prazo) pode estar associado a um pequeno aumento do risco de acontecimentos trombóticos arteriais (por exemplo, enfarte do miocárdio ou AVC). Os dados são insuficientes para excluir tal risco para o diflunisal.

Os doentes com hipertensão não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença cardíaca isquémica estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular só devem ser tratados com diflunisal após ponderação cuidadosa. Deve ser feita uma consideração semelhante antes de iniciar o tratamento a longo prazo de doentes com fatores de risco de doença cardiovascular (por ex., hipertensão, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabagismo, prolongamento do intervalo QTc).

Infeções

O diflunisal deve ser utilizado com especial cuidado na presença de infeção existente, uma vez que pode ocultar os sinais e sintomas habituais de infeção.

Função plaquetária

O diflunisal é um inibidor da função plaquetária. Os doentes que estejam a tomar diflunisal e que possam ser negativamente afetados por alterações na função plaquetária, tais como os que sofrem de perturbações da coagulação ou que estejam a tomar medicamentos anticoagulantes, devem ser cuidadosamente monitorizados.

Efeitos oculares

Devido a notificações de achados adversos nos olhos com AINE, conforme indicado na secção 4.8, recomenda-se que os doentes que desenvolvam queixas nos olhos durante o tratamento com diflunisal sejam submetidos a avaliações oftalmológicas.

Doença respiratória exacerbada com AINE

O diflunisal deve ser utilizado com precaução em doentes que sofram de asma brônquica ou com antecedentes de asma brônquica. Foi notificado que os AINE precipitam o broncospasmo em alguns doentes.

Efeitos hepáticos

Um doente a tomar diflunisal com sinais ou sintomas que sugiram doença hepática, ou no qual tenham ocorrido testes anómalos da função hepática, deve ser avaliado para detetar indícios de efeitos mais graves na função hepática. Em caso de persistência ou agravamento de testes anómalos da função hepática, em caso de desenvolvimento de sinais ou sintomas de doença hepática ou em caso de manifestações sistémicas, como eosinofilia ou erupção cutânea, o diflunisal deve ser descontinuado.

Excipientes

Attrogy contém o corante azo laca de alumínio amarelo-sol (E110) que pode causar reações alérgicas.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

4.5 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação

Devem evitar-se as seguintes associações com diflunisal:

Acetazolamida

As notificações de casos sugerem um aumento do risco de acidose metabólica quando a acetazolamida é utilizada concomitantemente com derivados do ácido salicílico. Estudos experimentais mostram que os derivados do ácido salicílico, como o diflunisal, aumentam a concentração farmacologicamente ativa livre de acetazolamida.

Anticoagulantes

Os AINE inibem a agregação plaquetária e demonstraram prolongar o tempo de hemorragia em alguns doentes. Os doentes a receber diflunisal que apresentem perturbações de coagulação preexistentes ou que estejam a receber terapêutica anticoagulante concomitante devem ser cuidadosamente monitorizados. Isto aplica-se a todas as terapêuticas anticoagulantes, incluindo os antagonistas da vitamina K (por exemplo, varfarina), heparinas e anticoagulantes orais diretos (ACOD, por exemplo, rivaroxabano). Pode ser necessário um ajuste da dose de anticoagulantes orais.

Indometacina

O diflunisal reduz a depuração renal e a glucuronidação da indometacina, o que resulta num aumento substancial dos níveis plasmáticos de indometacina.

Metotrexato

O diflunisal pode produzir disfunção renal, resultando numa redução da excreção do metotrexato. O diflunisal também pode competir pelos transportadores de medicamentos responsáveis pela excreção de metotrexato (por exemplo, OAT1 e OAT3).

Outros AINE e ácido acetilsalicílico

A utilização concomitante de diflunisal e outros AINE (incluindo inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2) não é recomendada devido ao aumento da possibilidade de toxicidade gastrointestinal.

Corticosteroides

O risco de hemorragia e ulceração gastrointestinais associadas a AINE é aumentado quando utilizado com corticosteroides.

Tacrolímus

Existe um possível risco aumentado de nefrotoxicidade quando os AINE são administrados com tacrolímus.

Agentes antiplaquetários e inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS).

Existe um risco aumentado de hemorragia gastrointestinal quando utilizado concomitantemente com AINE.

Associações que requerem precauções especiais ou ajustes de dose:

Antiácidos

A coadministração de hidróxido de alumínio diminui a absorção do diflunisal. Os medicamentos devem ser tomados com um intervalo de 2 horas.

Ciclosporina

A administração concomitante de AINE com ciclosporina foi associada a um aumento da toxicidade induzida pela ciclosporina, possivelmente devido à diminuição da síntese da prostaciclina renal. Os AINE devem ser utilizados com precaução nos doentes que tomam ciclosporina e a função renal deve ser monitorizada cuidadosamente.

Anti-hipertensores

Os efeitos anti-hipertensivos de alguns medicamentos anti-hipertensivos, incluindo inibidores da ECA, agentes bloqueadores beta e diuréticos, podem ser reduzidos quando utilizados concomitantemente com AINE. Por conseguinte, devem ser tomadas precauções ao considerar a adição de terapêutica com AINE ao regime de um doente a tomar terapêutica anti-hipertensiva.

Glicosídeos cardíacos

Foi notificado um aumento da concentração sérica de digoxina com utilização concomitante de ácido acetilsalicílico, indometacina e outros AINE. Por conseguinte, quando a terapêutica concomitante com digoxina e AINE é iniciada ou descontinuada, os níveis séricos de digoxina devem ser cuidadosamente monitorizados.

Diuréticos

Os AINE podem reduzir o efeito dos diuréticos. Os diuréticos podem aumentar o risco de nefrotoxicidade dos AINE.

Lítio

O uso concomitante de indometacina com lítio produziu uma elevação clinicamente relevante do lítio plasmático e redução da depuração renal do lítio em doentes psiquiátricos e indivíduos normais com concentrações plasmáticas de lítio em estado estacionário. Este efeito foi atribuído à inibição da síntese das prostaglandinas e existe potencial para um efeito semelhante com outros AINE. Consequentemente, quando um AINE e o lítio são administrados concomitantemente, o doente deve ser cuidadosamente observado quanto a sinais de toxicidade do lítio. Além disso, a frequência de monitorização das concentrações séricas de lítio deve ser aumentada no início dessa terapêutica de associação.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A partir da 20.^a semana de gravidez, o uso de diflunisal pode causar oligodrâmnio resultante de disfunção renal fetal. Isto pode ocorrer pouco tempo após o início do tratamento e é geralmente reversível após a descontinuação. Além disso, foram notificados casos de constrição do canal arterial após o tratamento no segundo trimestre, sendo que a maioria dos quais se resolveu após interrupção do tratamento. Por conseguinte, durante o primeiro e o segundo trimestres de gravidez, o diflunisal não deve ser administrado, a menos que seja claramente necessário. Se o tratamento com diflunisal for

necessário, deve ser efetuada uma monitorização pré-natal do oligohidrânio e da constrição do canal arterial a partir da semana gestacional 20 até ao terceiro trimestre de gravidez (semana 28), quando o diflunisal é contraindicado. O diflunisal deve ser descontinuado caso se detete oligohidrânio ou constrição do canal arterial.

Durante o terceiro trimestre de gravidez, todos os inibidores da síntese de prostaglandinas podem expor o feto a:

- toxicidade cardiopulmonar (constrição prematura/encerramento do canal arterial e hipertensão pulmonar);
- disfunção renal (ver supra);

a mãe e o recém-nascido, no final da gravidez, a:

- possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito antiagregante que pode ocorrer mesmo em doses muito baixas;
- inibição das contrações uterinas, que resultam em trabalho de parto retardado ou prolongado.

Consequentemente, o diflunisal é contraindicado durante o terceiro trimestre da gravidez (ver secção 4.3).

Amamentação

O diflunisal é excretado no leite humano de tal forma que são prováveis efeitos no recém-nascido/lactente amamentado. O diflunisal é contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

A utilização de diflunisal pode afetar a fertilidade feminina e não é recomendada em mulheres que estejam a tentar engravidar. Em mulheres com dificuldades em engravidar ou que estejam a ser submetidas a investigações sobre a infertilidade, deve ser considerada a retirada do diflunisal.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Espera-se que os efeitos do diflunisal sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas sejam nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas gastrointestinais mais frequentes e mais importantes notificadas para o diflunisal são gastrointestinais.

Quadro de reações adversas

As reações adversas são listadas abaixo por classes de sistemas de órgãos (CSO) e categorias de frequência no MedDRA, utilizando a convenção padrão: Muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muito raras ($< 1/10000$), desconhecido (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1 Lista de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Muito raras
Infeções e infestações		Gastroenterite viral		
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia, neutropenia, agranulocitose, anemia aplástica, anemia hemolítica	
Doenças do sistema imunitário			Reação anafilática aguda com broncospasmo, angioedema, vasculite por hipersensibilidade, síndrome de hipersensibilidade	
Perturbações do foro psiquiátrico			Depressão, alucinações, nervosismo, confusão	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia, tonturas, sonolência, insónia	Vertigens, tonturas, parestesia	
Afeções oculares		Hipertensão ocular	Perturbações visuais transitórias incluindo visão turva	
Afeções do ouvido e do labirinto		Zumbidos		
Cardiopatias		Insuficiência cardíaca	Palpitações, síncope	
Vasculopatias		Hipertensão		Vasculite alérgica
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino			Dispneia	Rinite, asma
Doenças gastrointestinais	Dispepsia	Dor gastrointestinal, diarreia, náuseas, vômitos, obstipação, flatulência, perfuração gastrointestinal e hemorragia, refluxo gastroesofágico	Úlcera péptica, anorexia, gastrite, hematemese, melena, estomatite ulcerosa, exacerbação da colite e da doença de Crohn	
Afeções hepatobiliares			Icterícia por vezes com febre, colestase, anomalia da função hepática, hepatite	Transaminases aumentadas
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea, sudação, dermatite, eritema	Prurido, membranas mucosas secas, estomatite, fotossensibilidade, urticária, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson, necrólise epidérmica tóxica, dermatite esfoliativa	

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Muito raras
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			Espasmos musculares	
Doenças renais e urinárias		Insuficiência renal, proteinúria	Disúria, insuficiência renal, nefrite intersticial, hematuria, síndrome nefrótica	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga, edema, edema periférico, dor torácica, saciedade precoce,	Astenia, perda de apetite	
Investigações		Sangue oculto positivo, hematócrito diminuído		

Foi notificada síndrome de hipersensibilidade aparente em alguns doentes tratados com diflunisal. Esta síndrome manifesta os seguintes sintomas: febre, arrepios, reações cutâneas de gravidade diferente, alterações na função hepática, icterícia, leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia, coagulação intravascular disseminada, comprometimento renal, adenite, artralgia, mialgia, artrite, anorexia, desorientação.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que, permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Os sinais e sintomas mais frequentes observados com a sobredosagem são sonolência, tonturas, vômitos, náuseas, dor epigástrica, hemorragia gastrointestinal, diarreia, hiperventilação, taquicardia, suores, acúfenos, desorientação, estupor, excitação e coma. Foram também notificados casos de diminuição do débito urinário e de paragem cardiorrespiratória. A dose mais baixa de diflunisal em monoterapia na qual foi notificada a morte foi de 15 g. Também foi notificada a morte devido a uma sobredosagem de fármacos mistos que incluiu 7,5 g de diflunisal.

Em caso de sobredosagem recente, o estômago deve ser esvaziado induzindo vômitos ou por lavagem gástrica. O doente deve ser cuidadosamente observado e deve receber tratamento sintomático e de suporte.

Para facilitar a eliminação urinária do fármaco, tentar manter a função renal. Devido ao elevado grau de ligação às proteínas, a hemodiálise não é recomendada. Monitorizar a função renal e hepática, bem como o estado clínico do doente. As convulsões devem ser tratadas com medicação anticonvulsiva.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Ácido salicílico e seus derivados.
Código ATC: NO2BA11

Mecanismo de ação

O diflunisal é um estabilizador potente da transtirretina tetramérica (TTR), que estabiliza eficazmente o tetrâmero contra a dissociação em relação aos monómeros TTR que são responsáveis pela patologia por amiloidose.

Eficácia e segurança clínicas

Metodologia

A eficácia e a segurança do diflunisal foram investigadas num ensaio clínico internacional, aleatorizado, em dupla ocultação e controlado por placebo. N = 130 doentes foram aleatorizados de forma de 1:1 para receber 250 mg de diflunisal duas vezes por dia (N = 64) ou placebo correspondente (N = 66) durante 2 anos. Os doentes tinham entre 18 e 75 anos de idade, apresentavam deposição amiloide comprovada por biópsia, genopositividade mutante da TTR, sinais clínicos de neuropatia periférica ou autonómica e passaram rotineiramente mais de 50 % das horas de vigília fora do leito ou da cadeira (estado de desempenho ECOG <3). As exclusões incluíram causas alternativas de polineuropatia sensorial, expectativa de sobrevivência limitada (<2 anos), transplante hepático prévio, insuficiência cardíaca congestiva grave (classe IV NYHA), insuficiência renal (depuração estimada de creatinina <30 ml/min) e anticoagulação contínua. A distribuição das mutações dos doentes estudados foi de V30M (n=71), L58H (n=15), T60A (n=15), S50R (n=4), F64L (n=4), D38A, S77Y, E89Q & V122I (n=2 cada), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S & I107F (n=1 cada).

O parâmetro de avaliação final primário, a diferença na progressão da polineuropatia entre os tratamentos, foi medido pelo Score de Compromisso de Neuropatia mais 7 testes nervosos (NIS+7). As pontuações da NIS+7 variam entre 0 (sem défices neurológicos) e 270 pontos (sem função nervosa periférica detetável).

Resultados

Os doentes tinham uma idade média de 60,2 anos e uma pontuação média de NIS+7 de 55,3 unidades no início do estudo. 66,9 % dos doentes eram do sexo masculino e 78,5 % eram brancos. 122/130 doentes (93,8 %) tinham doença com PAF fase 1 ou 2.

As características no início do estudo, a genotipagem dos TTR e o estágio de polineuropatia foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Cerca de um terço (30,8 %) dos doentes necessitaram de apoio durante a marcha e 4 doentes em cada grupo de tratamento estavam ligados a cadeiras de rodas (PAF, fase 3). As medidas dos resultados não foram estatisticamente diferentes entre os grupos no momento da inscrição.

51,5 % dos doentes descontinuaram o medicamento do estudo antes de completar o período de tratamento de 2 anos (42,2 % dos doentes aleatorizados para diflunisal e 60,6 % dos doentes aleatorizados para placebo). A progressão da doença e o transplante hepático ortotópico foram as principais razões para o abandono. A análise indicou que a gota foi precedida por um estado da doença significativamente pior. Os doentes que abandonaram após 12 meses apresentaram uma pontuação NIS+7 significativamente superior. A análise ITT é apresentada a seguir:

Tabela 2 Resultados da análise longitudinal na população ITT

Variável	Pontuação da linha de base		Diferença média subtraída do placebo no Mês 12 (IC 95 %)	Diferença média subtraída do placebo no Mês 24 (IC 95 %)
	Diffunisal	Placebo		
NIS+7 (parâmetro de avaliação final primário)	51,57	59,00	6,4 (1,2, 11,6) p=0,017	18,0 (9,9, 26,2) p<0,001

Os resultados foram obtidos independentemente do género, da região geográfica e da gravidade da doença no momento da entrada.

A maioria dos doentes estudados (77,7 %) apresentou uma das 3 variantes do TTR de local único mais comuns. Existem, pelo menos, 100 outras potenciais mutações num único local associadas ao potencial de causar amiloidose TTR. Destas, 19 estavam representadas no ensaio. Espera-se que o mecanismo de ação do diflunisal seja traduzível para todas as variantes TTR e espera-se que os resultados do ensaio sejam válidos independentemente da mutação subjacente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O diflunisal está próximo de ser completamente absorvido quando utilizado em doses terapêuticas. As concentrações plasmáticas máximas ocorrem no prazo de 2 a 3 horas. Os alimentos afetam a taxa de absorção do diflunisal, mas não o grau de absorção.

Distribuição

O grau de ligação às proteínas no plasma é elevado; aproximadamente 98-99 % do diflunisal no plasma liga-se às proteínas.

Na dose clínica de 250 mg duas vezes por dia, as concentrações plasmáticas de diflunisal no estado estacionário são atingidas após 4-5 dias e a semivida de eliminação plasmática do diflunisal é de 8-10 horas. Em doses mais elevadas e repetidas duas vezes por dia de diflunisal, o tempo decorrido até às concentrações no estado estacionário da semivida de eliminação do diflunisal e plasmática é aumentado proporcionalmente à dose.

Metabolismo

Não foram identificados metabolitos do diflunisal no plasma humano. O diflunisal é extensamente metabolizado principalmente no fígado pelas enzimas de conjugação de fase 2 e os seus conjugados foram identificados na urina.

Eliminação

Nos seres humanos, o diflunisal é metabolizado principalmente para formar dois conjugados glucurónidos e um conjugado sulfato, que são solúveis em água e excretados na urina. O diflunisal também é excretado em quantidades menores na urina, aproximadamente 5 % da dose administrada.

Não se prevê que a idade, o peso, o sexo e a etnia tenham um efeito significativo na eliminação do diflunisal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico, que são adicionais aos já mencionados noutras secções deste Resumo das Características do Medicamento. No entanto, com base em doses/doses equivalentes em seres humanos, as exposições aos níveis sem efeitos adversos observados (NOAEL) nos diferentes estudos foram apenas ligeiramente superiores ou mesmo inferiores às dos doentes que receberam a dose máxima recomendada em seres humanos.

Toxicidade para a reprodução e desenvolvimento

O diflunisal não demonstrou qualquer evidência de efeitos na fertilidade em ratos, mas demonstrou aumentar a duração do período de gestação em ratos. O diflunisal não demonstrou evidência de toxicidade para o desenvolvimento em ratinhos, ratos e macacos cinomolgos. A anemia hemolítica materna grave foi induzida de forma única nos coelhos, resultando em toxicidades do desenvolvimento em fetos.

Toxicidade juvenil

Os dados sugerem que o diflunisal é mais tóxico para ratos e cães neonatos do que para animais adultos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina (E460) (PH 101)
Amido pré-gelatinizado (E1422)
Croscarmellose sódica (E468)
Sílica, coloidal hidrofóbica (E551)
Estearato de magnésio
Hidroxipropilmetilcelulose (E464) 2910 E5/Hipromelose
Macrogol 3350 (E1521)
Dióxido de titânio (E171)
Laca de alumínio amarelo-sol (E110)
Água purificada

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de PEAD com tampa de rosca inviolável resistente à abertura por crianças em polipropileno com um invólucro. Apresentação de 100 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1929/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Attrogy 250 mg comprimidos revestidos por película diflunisal

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 250 mg de diflunisal

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Amarelo-sol FCF (E 110)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

100 comprimidos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Utilização por via oral
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para mais informações, consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Finalidade Pharma International AB
114 46 Estocolmo
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/25/1929/0001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Attrogy [apenas embalagem exterior]

17. IDENTIFICADOR ÚNICO — CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO — DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Attrogy 250 mg comprimidos revestidos por película diflunisal

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Attrogy e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Attrogy
3. Como utilizar Attrogy
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Attrogy
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Attrogy e para que é utilizado

Attrogy contém a substância ativa diflunisal.

O Attrogy é utilizado em:

- adultos para o tratamento da amiloidose familiar associada à transtirretina , estágio 1, uma doença hereditária na qual as fibras designadas fibrilas amiloides se acumulam em tecidos no organismo, incluindo em torno dos nervos. No estágio 1, as pessoas apresentam sintomas como formigues, dormência ou fraqueza, especialmente nas pernas ou nos pés;
- adultos para o tratamento da amiloidose familiar associada à transtirretina de estágio 2 com polineuropatia, uma doença hereditária na qual fibras chamadas fibrilas amiloides se acumulam em tecidos no organismo, incluindo à volta dos nervos. No estágio 2, as pessoas podem sentir formigues, dormência ou fraqueza mais graves nas mãos e nos pés, o que dificulta a marcha ou a execução de tarefas quotidianas.

Nos doentes com amiloidose associada à transtirretina, uma proteína chamada transtirretina não funciona corretamente e decompõe-se facilmente. A proteína decomposta forma uma substância fibrosa, conhecida como fibrilas amiloides, que se acumula em tecidos e órgãos no organismo, impedindo-os de funcionar normalmente.

Attrogy estabiliza a transtirretina ligando-se a ela para que se torne estável e deixe de se separar. Isto evita que as peças da proteína anómala formem as fibrilas amiloides nocivas.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Attrogy

Não utilize Attrogy

- se tem alergia ao diflunisal ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se já teve sintomas como asma aguda, erupção na pele, corrimento nasal ou inchaço da pele depois de tomar medicamentos que contêm ácido acetilsalicílico (uma substância presente em

muitos medicamentos utilizados para aliviar a dor e a febre inferior) ou medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (p. ex., ibuprofeno, naproxeno, diclofenac, celecoxib) utilizados para tratar a febre, dor e inflamação.

- se tem hemorragias no estômago ou nos intestinos;
- se tem insuficiência cardíaca
- se sofre de problemas renais graves
- se tem problemas no fígado graves
- se está no 3.º trimestre de gravidez
- se está a amamentar

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de utilizar Attrogy

- Se estiver a tomar medicamentos AINE (p. ex., ibuprofeno, naproxeno, diclofenac ou celecoxib), especialmente se tiver mais de 65 anos de idade, deve discutir com o seu médico antes de tomar este medicamento
- se tem ou teve úlceras no estômago ou nos intestinos;
- se tem antecedentes de problemas cardíacos ou de circulação sanguínea, tais como tensão arterial alta, se o seu coração não bombeia sangue tão bem como deveria, causando falta de ar, cansaço e inchaço dos tornozelos, doença cardíaca causada pelo estreitamento ou bloqueio dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco, fluxo sanguíneo reduzido nas artérias das pernas e braços, doença dos vasos sanguíneos que irrigam o cérebro
- se tem níveis elevados de lípidos (por exemplo, colesterol) no sangue, se fuma e/ou se tem um tipo de anomalia elétrica do coração denominada «síndrome de QT longo»
- se os seus rins têm função reduzida ou se tem diabetes, uma vez que existe o risco de desenvolver problemas com os seus rins se ficar desidratado. Pelo mesmo motivo, consulte um médico antes de utilizar se não tiver bebido líquidos ou se tiver perdido líquidos devido a vômitos ou diarreia contínuos.
- Se o seu coração ou fígado têm uma função reduzida ou têm uma função hepática anormal, tem problemas com a forma como os seus coágulos sanguíneos se formam ou se está a tomar medicamentos utilizados para diluir o sangue.
- se tem sinais ou sintomas de uma infeção
- se tem problemas nos olhos ou se tem novos problemas nos olhos, uma vez que se recomenda que os seus olhos sejam verificados
- se sofre ou sofreu anteriormente de asma ou problemas respiratórios

Crianças e adolescentes

Attrogy não se destina a ser utilizado em crianças ou adolescentes com menos de 18 anos de idade, pois não apresentam sintomas de amiloidose associada à transtirretina

Outros medicamentos e Attrogy

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

É especialmente importante se utilizar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- antiácidos que contêm hidróxido de alumínio (usado para azia). Se estiver a tomar antiácidos, deve ter um intervalo de 2 horas entre a toma de Attrogy e a toma de antiácidos,
- acetazolamida (utilizada para o glaucoma),
- metotrexato (utilizado para o cancro e o reumatismo),
- varfarina e outros medicamentos anticoagulantes e antiplaquetários orais (utilizados para prevenir coágulos sanguíneos),
- ácido acetilsalicílico (uma substância presente em muitos medicamentos utilizados para aliviar a dor e a febre baixa),
- indometacina e outros AINE (utilizados no alívio da febre, dor e inflamação),
- ciclosporina e tacrolímus (utilizados para prevenir a rejeição de órgãos transplantados),
- medicamentos utilizados para a hipertensão arterial ou arritmias;
- diuréticos, p. ex. hidroclorotiazida, furosemida, amilorida (utilizados para retenção de líquidos),

- lítio (utilizado para perturbação bipolar);
- corticosteroides (usados para tratar a inflamação);
- inibidores seletivos da recaptação da serotonina, habitualmente conhecidos como ISRS (utilizados para depressão).

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar este medicamento.

Gravidez

Não deve tomar Attrogy durante os primeiros 6 meses de gravidez, a menos que seja absolutamente necessário e aconselhado pelo seu médico. **Não** tome Attrogy se estiver nos últimos 3 meses da gravidez.

Este medicamento pode ser nocivo para o feto ou causar problemas no momento do parto. Pode causar problemas renais e cardíacos no feto. Pode afetá-la, bem como à tendência do seu bebé para sangrar, podendo atrasar ou prolongar o trabalho de parto.

Se tomar este medicamento durante mais de alguns dias a partir da semana 20 da gravidez, o seu médico irá recomendar-lhe monitorização adicional. Isto deve-se ao facto de Attrogy poder causar problemas renais no feto que podem levar a níveis baixos do fluido que rodeia o feto no útero (oligohidrâmnio) ou pode estreitar um vaso sanguíneo (canal arterial) no coração do bebé. Deve parar de tomar este medicamento antes da semana 28 da sua gravidez.

Amamentação

Não utilize Attrogy se estiver a amamentar. A substância ativa de Attrogy, o diflunisal, passa para o leite materno humano.

Fertilidade

A utilização de Attrogy pode reduzir a fertilidade em mulheres e não é recomendada em mulheres que estejam a tentar engravidar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que este medicamento influencie a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas.

Attrogy contém amarelo-sol FCF (E 110)

Pode causar reações alérgicas.

Attrogy contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente «isento de sódio».

3. Como utilizar Attrogy

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de um comprimido de 250 mg duas vezes por dia.

Recomenda-se que engula os comprimidos inteiros. Não se recomenda que os comprimidos sejam esmagados ou mastigados devido ao potencial sabor amargo. De preferência, deve tomar os comprimidos em conjunto com alimentos para reduzir o risco de efeitos indesejados no estômago e

nos intestinos. Se estiver a tomar antiácidos, deixe passar um intervalo de 2 horas antes de tomar os comprimidos de Attrogy.

Se tomar mais Attrogy do que deveria

Contacte imediatamente um médico ou farmacêutico para aconselhamento.

Caso se tenha esquecido de tomar Attrogy

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, aguarde até que seja altura de tomar a dose seguinte. Em seguida, tome o comprimido como habitualmente.

Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

Pare de tomar Attrogy e contacte imediatamente o seu médico se sentir algum dos seguintes efeitos secundários.

Pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas)

- inchaço do rosto, lábios, língua, garganta, braço ou pernas. Estes podem ser sintomas de angioedema (inchaço súbito que é frequentemente causado por uma reação alérgica).
- erupção cutânea grave generalizada com descamação da pele, que pode ser acompanhada de febre, sintomas do tipo gripal, bolhas na boca, nos olhos e/ou nos órgãos genitais. Estes podem ser sintomas de uma reação potencialmente fatal conhecida como síndrome de Stevens Johnson.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- sinais de hemorragia intestinal, como a passagem de sangue nas fezes (fezes/movimentos), fezes negras, vômitos, sangue ou partículas escuras que se assemelham a grãos de café.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Indigestão ou azia (dispepsia)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- infeção viral do estômago
- dor no estômago e no intestino (gastrointestinal)
- diarreia
- sensação de enjoo (náuseas)
- vômitos
- prisão de ventre
- gás (flatulência)
- uma laceração (perfuração) no estômago ou intestino
- hemorragia no estômago ou nos intestinos
- fluxo para trás do conteúdo do ácido do estômago para o tubo que liga a boca ao estômago (doença de refluxo gastroesofágico)
- sensação de plenitude após a ingestão de uma pequena quantidade de alimentos (saciedade precoce)
- dor de cabeça
- tonturas
- pressão ocular elevada (hipertensão ocular)
- dificuldades de sono (insónia);

- cansaço (fadiga)
- sensação de sonolência
- erupção na pele
- transpiração
- Zumbidos nos ouvidos (acufenos)
- insuficiência dos rins (renal)
- insuficiência cardíaca (cardíaca)
- dor no peito
- inflamação da pele (dermatite)
- vermelhidão da pele (eritema)
- tensão arterial alta (hipertensão)
- retenção de líquidos (edema).
- diminuição da percentagem de glóbulos vermelhos (diminuição do hematócrito)
- sangue oculto nas fezes (sangue oculto positivo)
- nível anormalmente elevado de proteína na urina (proteinúria)

Pouco frequentes (podem afetar 1 em cada 100 pessoas)

- reação alérgica grave súbita com contração excessiva do músculo das vias aéreas, causando dificuldades respiratórias (reação anafilática aguda com broncospasmo)
- retenção de líquidos à volta do coração (angioedema)
- febre, arrepios, dores musculares ou articulares, análises anormais do fígado ou dos rins, análises anormais do sangue, erupções cutâneas ou amarelecimento da pele (síndrome de hipersensibilidade)
- úlcera no estômago ou no intestino delgado (úlceras pépticas)
- perda do apetite
- inflamação do revestimento do estômago (gastrite)
- vomitar sangue (hematémese)
- inflamação de pequenos vasos sanguíneos devido a reações alérgicas (vasculite por hipersensibilidade).
- reação potencialmente fatal com efeitos gripais e formação de bolhas na pele, nos olhos e nos órgãos genitais (necrólise epidérmica tóxica)
- uma reação cutânea que provoca manchas ou pápulas vermelhas com aparência de alvo ou olho de boi com um centro vermelho escuro rodeado de anéis de cor vermelha mais clara (eritema multiforme)
- uma doença grave da pele que causa descamação e descamação generalizadas das camadas superiores da pele, acompanhada de febre (dermatite exfoliativa), inflamação da boca e dos lábios (estomatite ulcerosa)
- inflamação do revestimento da boca (estomatite)
- sensibilidade à luz (fotosensibilidade)
- comichão (prurido)
- secura das superfícies húmidas do corpo, como o revestimento da boca (membranas mucosas)
- inflamação em redor dos túbulos renais (nefrite intersticial)
- amarelecimento da pele e dos olhos (icterícia) por vezes em associação com febre
- redução do fluxo biliar do fígado devido a um bloqueio (colestase)
- função do fígado alterada
- inflamação do fígado (hepatite)
- agravamento da inflamação do cólon (exacerbação da colite)
- agravamento da doença de Crohn
- formigues ou uma sensação de picadas na pele, (urticária),
- micção dolorosa (disúria)
- problemas renais (insuficiência renal)
- uma combinação de sintomas que incluem inchaço, tensão arterial alta e diminuição do débito urinário, devido a inflamação das unidades de filtração nos rins (síndrome nefrítica)
- sangue na urina (hematúria)

- fezes de alcatrão preto (melena)
- sensação de fraqueza (astenia)
- palpitações
- desmaio (síncope)
- sensação de andar à roda (vertigens)
- sensação de atordoamento
- falta de ar (dispneia)
- sensação de nervosismo
- depressão
- alucinações
- confusão
- perturbações visuais temporárias, incluindo visão turva
- espasmos musculares
- alfinetes e agulhas (parestesia)
- níveis baixos de plaquetas sanguíneas, componentes que ajudam o sangue a coagular (trombocitopenia)
- níveis baixos de neutrófilos, um tipo de glóbulo branco (neutropenia)
- níveis muito baixos de um tipo de glóbulos brancos denominados granulócitos, que são importantes para combater a infeção (agranulocitose)
- a medula óssea deixa de produzir novas células sanguíneas (anemia aplástica)
- degradação excessiva dos glóbulos vermelhos (anemia hemolítica)

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10 000 pessoas)

- corrimento nasal (rinite)
- asma
- aumento dos níveis de enzimas hepáticas (transaminases) observado nas análises ao sangue
- inflamação dos pequenos vasos sanguíneos devido a uma alergia (vasculite alérgica).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Attrogy

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Attrogy

- A substância ativa é o diflunisal. 1 comprimido contém 250 mg de diflunisal.
- Os outros componentes são celulose microcristalina (E460), amido pré-gelatinizado (E1422), croscarmellose sódica (E468), sílica, coloidal hidrófobo (E551), estearato de magnésio,

hidroxipropilmetilcelulose (E464), macrogol 3350 (E1521), dióxido de titânio (E171), amarelo sol FCF (E 110), água purificada.

Este medicamento contém amarelo sol FCF (E 110), ver secção 2.

Qual o aspeto de Attrogy conteúdo da embalagem

Este medicamento é um comprimido revestido por película biconvexo, laranja claro, num frasco de plástico com uma tampa de rosca em plástico. Está disponível em embalagens contendo 100 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Purpose Pharma International AB

Grev Turegatan 13b

114 46 Estocolmo

Suécia

e-mail: [regulatory](mailto:regulatory@purposepharma.se)

Fabricante

SkyePharma Production S.A.S

Zona Industrielle Chesnes Ouest

55 Rue Du Montmurier

38070 Saint-Quentin-Fallavier

França

Este folheto foi revisto pela última vez em MM/AAAA.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.