

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Attrogy 250 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține diflunisal 250 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține galben amurg (E110) 60 de micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat, biconvex, în formă de capsulă, de culoare portocaliu deschis, marcat cu „D250” pe o față și neted pe cealaltă față. Comprimatul are lățimea de 6,35 mm și lungimea de 14,29 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Attrogy este indicat în tratamentul amiloidozei ereditare mediate de transtiretină (amiloidoză hATTR) la pacienți adulți cu polineuropatie în stadiul 1 sau 2.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată de diflunisal este de un comprimat de 250 mg administrat de două ori pe zi. Comprimatele se iau, de preferință, împreună cu alimente, pentru a reduce riscul de reacții adverse gastrointestinale (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Diflunisalul trebuie utilizat cu precauție la pacienții vârstnici care sunt mai predispuși la reacții adverse. Doza nu trebuie ajustată la pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) în absența insuficienței renale sau hepatice severe (vezi mai jos și pct. 4.3 și 4.4). Tratamentul trebuie revizuit la intervale regulate și întrerupt dacă nu se observă niciun beneficiu sau dacă apare intoleranță.

Insuficiență renală

Deoarece diflunisalul și metaboliții săi principali sunt eliminați în principal pe cale renală, timpul său de înjumătățire este prelungit la pacienții cu insuficiență renală. Diflunisalul este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală (RFG ≤ 30 ml/minut) (vezi pct. 4.3 și 4.4). Doza nu trebuie ajustată la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Insuficiență hepatică

Doza nu trebuie ajustată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (clasa A sau B din clasificarea Child-Pugh). Diflunisalul este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C din clasificarea Child-Pugh; vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți

Nu există nicio utilizare relevantă a diflunisalului la copii și adolescenți pentru amiloidoza hATTR.

Mod de administrare

Din cauza gustului amar, se recomandă înghițirea comprimatelor întregi, nu zdrobite sau mestecate. Pacienții care iau antiacide trebuie să lase un interval de 2 ore între administrarea diflunisalului și administrarea medicamentelor antiacide.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Episoade acute astmatice anterioare, urticarie, rinită sau angioedem declanșate de acidul acetilsalicilic sau de alte AINS, din cauza riscului de reacție încrucișată.

Sângerare gastrointestinală activă.

Insuficiență cardiacă severă (vezi pct. 4.4).

Insuficiență renală severă (RFG ≤ 30 ml/minut) (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică severă (clasa C din clasificarea Child-Pugh; vezi pct. 4.4).

Utilizarea în al treilea trimestru de sarcină și la mamele care alăptează (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Pacienții tratați pe termen lung cu AINS, cum ar fi diflunisal, trebuie să fie supuși periodic unei supravegheri medicale pentru monitorizarea reacțiilor adverse. Pacienții în vârstă sunt deosebit de sensibili la reacțiile adverse ale AINS, în special la sângerare și perforație gastrointestinală, care pot fi letale. Nu se recomandă utilizarea prelungită a AINS la acești pacienți. Dacă este nevoie de un tratament pe termen lung, pacienții trebuie monitorizați periodic.

Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu AINS, inclusiv cu inhibitori specifici de ciclooxygenază-2 (vezi pct. 4.5).

Efecte gastrointestinale

Diflunisalul se utilizează cu precauție la pacienții cu antecedente de hemoragie gastrointestinală sau ulcer. La pacienții cu ulcer peptic activ, tratamentul se inițiază numai dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul potențial de reacții adverse.

În orice moment al tratamentului au fost raportate sângerări, ulcerații sau perforații gastrointestinale, care pot fi letale, cu toate AINS, cu sau fără simptome de atenționare sau antecedente de evenimente gastrointestinale grave. Trebuie avute în vedere monitorizarea atentă și tratamentul profilactic standard, și anume inhibitorii pompei de protoni, pentru reducerea riscului de efecte gastrointestinale cauzate de AINS la pacienții cu risc de reacții adverse gastrointestinale.

În caz de sângerare sau ulcerăție gastrointestinală, tratamentul trebuie întrerupt.

Efecte renale

Au fost raportate cazuri de nefrită interstițială acută cu hematurie, proteinurie și, ocazional, sindrom nefrotic la pacienții cărora li s-a administrat diflunisal.

La pacienții cu flux sanguin renal redus, în care prostaglandinele renale joacă un rol major în menținerea perfuziei renale, administrarea unui AINS poate precipita decompensarea renală evidentă. Cel mai mare risc de apariție a acestei reacții îl au pacienții cu disfuncție renală sau hepatică, diabet zaharat, vârstă avansată, depleție a volumului extracelular, insuficiență cardiacă congestivă, septicemie sau utilizarea concomitentă a oricărui medicament nefrototoxic. Medicamentele AINS trebuie administrate cu precauție, iar funcția renală trebuie monitorizată la orice pacient cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Întreruperea tratamentului cu AINS este, de obicei, urmată de revenirea la starea anterioară tratamentului. Diflunisalul nu a fost studiat la pacienți cu amiloidoză ATTR cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal și este contraindicat la acești pacienți (vezi pct. 4.3).

Deoarece diflunisalul și metaboliții săi principali conjugați sunt eliminați în principal pe cale renală, pacienții cu insuficiență renală semnificativă trebuie monitorizați îndeaproape.

Efecte cardiovasculare și cerebrovasculare

Este nevoie de monitorizare și consiliere corespunzătoare pentru pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă congestivă ușoară până la moderată deoarece au fost raportate retenție de lichide și edem în asociere cu tratamentul cu AINS.

Datele provenite din studii clinice și din studii epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special în doze mari și în tratamentul pe termen lung) poate fi asociată cu o ușoară creștere a riscului de evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Nu există date suficiente pentru a exclude un astfel de risc pentru diflunisal.

Pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, cardiopatie ischemică confirmată, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară pot fi tratați cu diflunisal numai după o evaluare atentă. O atenție similară trebuie acordată înainte de inițierea tratamentului pe termen mai lung al pacienților cu factori de risc pentru boală cardiovasculară (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat, interval QTc prelungit).

Infecții

Diflunisalul trebuie utilizat cu atenție suplimentară în prezența unei infecții existente, deoarece poate masca semnele și simptomele obișnuite de infecție.

Funcția plachetară

Diflunisalul este un inhibitor al funcției plachetare. Pacienții care iau diflunisal și care pot fi afectați negativ de modificările funcției plachetare, cum sunt cei cu tulburări de coagulare sau cei care iau medicamente anticoagulante, trebuie monitorizați cu atenție.

Efecte oftalmice

Din cauza raportărilor de reacții adverse oculare asociate cu AINS enumerate la pct. 4.8, se recomandă ca pacienții care manifestă tulburări oculare în timpul tratamentului cu diflunisal să facă evaluări oftalmologice.

Boală respiratorie exacerbată de AINS

Diflunisalul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu astm bronșic sau cu antecedente de astm bronșic. S-a raportat că AINS precipită bronhospasmul la unii pacienți.

Efecte hepatice

Pacienții care iau diflunisal, cu semne sau simptome care sugerează o boală hepatică sau la care au apărut rezultate anormale la testele funcției hepatice, trebuie evaluați pentru a depista efecte mai grave asupra funcției hepatice. Dacă rezultatele anormale la testele hepatice persistă sau se agravează, dacă apar semne sau simptome de boală hepatică sau apar manifestări sistemice ca eozinofilie sau erupție cutanată, tratamentul cu diflunisal trebuie întrerupt.

Excipienți

Attrogy conține colorantul azoic lac de aluminiu galben amurg (E110), care poate cauza reacții alergice.

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per comprimat, ceea ce înseamnă că, de fapt, nu conține sodiu.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Trebuie evitate următoarele asocieri cu diflunisal:

Acetazolamidă

Raportările de cazuri sugerează un risc crescut de acidoză metabolică atunci când se utilizează acetazolamidă concomitent cu derivați ai acidului salicilic. Studiile experimentale arată că derivații acidului salicilic, de exemplu diflunisalul, măresc concentrația activă farmacologic liberă a acetazolamidei.

Anticoagulante

AINS inhibă agregarea plachetară și s-a dovedit că prelungesc timpul de sângerare la unii pacienți. Pacienții cărora li se administrează diflunisal și care au tulburări de coagulare preexistente sau care urmează un tratament concomitent cu anticoagulante trebuie monitorizați cu atenție. Acest lucru este valabil pentru toate tratamentele cu anticoagulante, inclusiv cu antagoniști ai vitaminei K (de exemplu, warfarină), heparine și anticoagulante orale cu acțiune directă (AOAD, de exemplu rivaroxaban). Poate fi necesară ajustarea dozei de anticoagulante orale.

Indometacină

Diflunisalul reduce clearance-ul renal și glucuronoconjugarea indometacinei, ceea ce duce la creșterea substanțială a nivelurilor plasmatice ale indometacinei.

Metotrexat

Diflunisalul poate produce disfuncție renală, determinând o excreție redusă a metotrexatului. De asemenea, diflunisalul poate concura pentru transportorii de medicamente responsabili de excreția metotrexatului (de exemplu, OAT1 și OAT3).

Alte AINS și acid acetilsalicilic

Utilizarea concomitentă a diflunisalului și a altor AINS (inclusiv a inhibitorilor selectivi de ciclooxygenază-2) nu este recomandată din cauza posibilității crescute de toxicitate gastrointestinală.

Corticosteroizi

Riscul de sângerări și ulcerații gastrointestinale asociate cu AINS este mare când se utilizează împreună cu corticosteroizi.

Tacrolimus

Există un posibil risc crescut de nefrotoxicitate când se administrează AINS în asociere cu tacrolimus.

Agenți antiplachetari și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)

Există un risc crescut de sângerare gastrointestinală când se utilizează concomitent cu AINS.

Asocieri care necesită măsuri speciale de precauție sau ajustări ale dozei:

Antiacide

Administrarea concomitentă de hidroxid de aluminiu reduce absorbția diflunisalului. Medicamentele se administrează la interval de 2 ore.

Ciclosporină

Administrarea concomitentă de AINS cu ciclosporină a fost asociată cu creșterea toxicității induse de ciclosporină, posibil din cauza reducerii sintezei prostacilinei renale. AINS trebuie utilizate cu precauție la pacienții care iau ciclosporină, iar funcția renală trebuie monitorizată cu atenție.

Antihipertensive

Efectele antihipertensive ale unor medicamente antihipertensive, inclusiv inhibitori ECA, medicamente beta-blocante și diuretice, pot fi reduse când sunt utilizate concomitent cu AINS. Prin urmare, trebuie să se dea dovadă de prudență dacă se are în vedere adăugarea tratamentului cu AINS la schema terapeutică a unui pacient care face tratament antihipertensiv.

Glicozide cardiace

S-a raportat o creștere a concentrațiilor plasmatice de digoxină în cazul utilizării concomitente de acid acetilsalicilic, indometacină și alte AINS. Prin urmare, când se inițiază sau se întrerupe tratamentul concomitent cu digoxină și AINS, concentrațiile plasmatice de digoxină trebuie monitorizate îndeaproape.

Diuretice

AINS pot reduce efectul diureticelor. Diureticele pot mări riscul de nefrotoxicitate al AINS.

Litiu

Utilizarea concomitentă de indometacină cu litiu a produs o creștere relevantă clinic a litiului plasmatic și o reducere a clearance-ului renal al litiului la pacienții cu afecțiuni psihice și la subiecții normali cu concentrații plasmatice ale litiului la starea de echilibru. Acest efect a fost atribuit inhibării sintezei de prostaglandine și există posibilitatea unui efect similar cu cel al altor AINS. În consecință, când se administrează concomitent un AINS și litiu, pacientul trebuie observat cu atenție pentru depistarea semnelor de toxicitate cu litiu. În plus, frecvența monitorizării concentrațiilor serice de litiu trebuie mărită la începutul unui astfel de tratament combinat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Începând cu săptămâna 20 de sarcină, utilizarea diflunisalului poate cauza oligohidroamnios, care apare ca urmare a disfuncției renale fetale. Poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și, de obicei, este reversibil după întreruperea tratamentului. În plus, în al doilea trimestru s-au raportat cazuri de constricție a canalului arterial după tratament, majoritatea dispărând după oprirea tratamentului. Prin urmare, în primul și al doilea trimestru de sarcină nu se administrează diflunisal decât dacă este absolut necesar. Dacă tratamentul cu diflunisal este necesar, monitorizarea prenatală pentru oligohidroamnios și constricția canalului arterial trebuie efectuată din săptămâna 20 de sarcină până în al treilea trimestru de sarcină (săptămâna 28) când diflunisalul este contraindicat. Administrarea de diflunisal trebuie întreruptă dacă se constată oligohidroamnios sau constricția canalului arterial.

În al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (constricție/închidere prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală (vezi mai sus);

La sfârșitul sarcinii, mama și fătul pot fi expuși la:

- posibila prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine care determină întârzierea sau prelungirea travaliului.

În consecință, diflunisalul este contraindicat în al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Diflunisalul se excretă în laptele uman într-o cantitate în care efectele asupra nou-născutului/sugarului alăptat sunt probabile. Diflunisalul este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Utilizarea diflunisalului poate afecta fertilitatea femeilor și nu este recomandată la femeile care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în a rămâne gravide sau care fac teste de infertilitate, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu diflunisal.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Se preconizează că diflunisalul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

Cele mai frecvente și mai importante reacții adverse raportate pentru diflunisal sunt cele gastrointestinale.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și de categoriile de frecvență, pe baza convenției standard: Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 1 Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Infecții și infestări		Gastroenterită virală		
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie, neutropenie, agranulocitoză, anemie aplastică, anemie hemolitică	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacție anafilactică acută cu bronhospasm, angioedem, vasculită de hipersensibilitate, sindrom de hipersensibilitate	
Tulburări psihice			Depresie, halucinații, nervozitate, confuzie	
Tulburări ale sistemului nervos		Dureri de cap, amețeală, somnolență, insomnie	Vertij, stare de confuzie, parestezie	
Tulburări oculare		Hipertensiune oculară	Tulburări de vedere tranzitorii, inclusiv vedere încețoșată	
Tulburări acustice și vestibulare		Tinnitus		
Tulburări cardiace		Insuficiență cardiacă	Palpitații, sincopă	
Tulburări vasculare		Hipertensiune arterială		Vasculită alergică
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			Dispnee	Rinită, astm bronșic
Tulburări gastrointestinale	Dispepsie	Durere gastrointestinală, diaree, greață, vărsături, constipație, flatulență, perforație și sângerare gastrointestinală, boală de reflux gastroesofagian	Ulcer peptic, anorexie, gastrită, hematemeză, melenă, stomatită ulcerativă, exacerbaria colitei și a bolii Crohn	
Tulburări hepatobiliare			Icter asociat uneori cu febră, colestază, anomalii ale funcției hepatice, hepatită	Valori mari de transaminaze
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie, transpirație, dermatită, eritem	Prurit, mucoase uscate, stomatită, fotosensibilitate, urticarie, eritem polimorf, sindrom Stevens Johnson, necroliză epidermică toxică, dermatită exfoliativă	
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv			Crampe musculare	
Tulburări renale și ale căilor urinare		Insuficiență renală, proteinurie	Disurie, insuficiență renală, nefrită interstițială, hematurie, sindrom nefritic	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală, edem, edem periferic, dureri toracice, sațietate precoce	Astenie, lipsa poftei de mâncare	

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare
Investigații diagnostice		Sângerare ocultă pozitivă, hematocrit scăzut		

La câțiva pacienți tratați cu diflunisal s-a raportat un sindrom aparent de hipersensibilitate. Acest sindrom are următoarele simptome: febră, frisoane, reacții cutanate de severitate diferită, modificări ale funcției hepatice, icter, leucopenie, trombocitopenie, eozinofilie, coagulare intravasculară diseminată, insuficiență renală, adenită, artralgie, mialgie, artrită, anorexie, dezorientare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Cele mai frecvente semne și simptome observate în asociere cu supradozajul sunt somnolență, amețeli, vărsături, greață, durere epigastrică, sângerare gastrointestinală, diaree, hiperventilație, tahicardie, transpirație, tinitus, dezorientare, stupoare, excitație și comă. De asemenea, s-au raportat scăderea cantității de urină produse și oprirea cardiorespiratorie. Cea mai mică doză de diflunisal în monoterapie la care s-a raportat deces a fost de 15 g. S-a raportat deces și în urma unui supradozaj mixt de medicamente care a inclus 7,5 g de diflunisal.

În cazul unui supradozaj recent, stomacul trebuie golit prin inducerea de vărsături sau prin lavaj gastric. Pacientul trebuie monitorizat cu atenție și trebuie să i se administreze tratament simptomatic și de susținere.

Pentru a facilita eliminarea urinară a medicamentului, încercați să mențineți funcția renală.

Hemodializa nu este recomandată din cauza gradului ridicat de legare de proteine. Monitorizați funcția renală și hepatică, precum și starea clinică a pacientului. Convulsiile trebuie tratate cu medicamente anticonvulsivante.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Acid salicilic și derivați.

Codul ATC: NO2BA11

Mecanism de acțiune

Diflunisalul este un stabilizator puternic al transtiretinei tetramerice (TTR), care stabilizează efectiv tetramerul împotriva disocierii cu monomerii TTR care sunt responsabili de patologia amiloidozei.

Eficacitate și siguranță clinică

Metodologie

Eficacitatea și siguranța diflunisalului au fost investigate într-un studiu clinic internațional, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo. N=130 de pacienți au fost randomizați 1:1 pentru a primi 250 mg de diflunisal de două ori pe zi (N=64) sau un placebo corespunzător (N=66) timp de 2 ani.

Pacienții aveau vârste cuprinse între 18 și 75 de ani, aveau depuneri de amiloid confirmate prin biopsie, genopozitivitate TTR mutantă, semne clinice de neuropatie periferică sau autonomă și petreceau în mod regulat peste 50 % din numărul de ore de veghe fără să stea în pat sau pe scaun (statut de performanță ECOG < 3). Excluderile au inclus cauze alternative de polineuropatie senzitivo-motorie, așteptări de supraviețuire limitate (< 2 ani), transplant hepatic anterior, insuficiență cardiacă congestivă severă (clasa IV NYHA), insuficiență renală (clearance estimat al creatininei < 30 ml/min) și anticoagulare permanentă. Distribuția mutației la pacienții studiați a fost V30M (n=71), L58H (n=15), T60A (n=15), S50R (n=4), F64L (n=4), D38A, S77Y, E89Q & V122I (n=2 fiecare), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S & I107F (n=1 fiecare).

Criteriul final principal de evaluare, diferența de progresie a polineuropatiei între tratamente, a fost măsurat folosind Scorul de evaluare a neuropatiei plus 7 teste ale sistemului nervos (NIS+7). Scorurile NIS+7 variază de la 0 (fără deficite neurologice) la 270 de puncte (fără funcție nervoasă periferică detectabilă).

Rezultate

Pacienții aveau o vârstă medie de 60,2 ani și un scor mediu NIS+7 de 55,3 unități la momentul inițial. 66,9 % din pacienți erau de sex masculin, iar 78,5 % erau de rasă caucaziană. 122/130 de pacienți (93,8 %) aveau FAP în stadiul 1 sau 2.

Caracteristicile inițiale, genotiparea TTR și clasificarea polineuropatiei au fost similare între grupurile de tratament. Aproape o treime (30,8 %) din pacienți aveau nevoie de sprijin ca să poată merge, iar 4 pacienți din fiecare grup de tratament erau dependenți de scaunul rulant (FAP în stadiul 3). Indicatorii de rezultat nu erau diferiți statistic între grupuri la înrolarea în studiu.

51,5 % din pacienți au întrerupt administrarea medicamentului studiat înainte de încheierea perioadei de tratament de 2 ani (42,2 % din pacienții randomizați pentru diflunisal și 60,6 % din pacienții randomizați pentru placebo). Progresia bolii și transplantul hepatic ortotopic au fost principalele motive ale ieșirii din studiu. Analiza a indicat că ieșirea din studiu a fost precedată de o stare mult mai gravă a bolii. Pacienții care au renunțat după 12 luni aveau un scor NIS+7 semnificativ mai mare la 12 luni. Analiza ITT este prezentată mai jos:

Tabelul 2 **Rezultatele analizei longitudinale la populația ITT**

Variabilă	Scorul inițial		Diferența medie redusă cu placebo în luna 12 (ÎI 95 %)	Diferența medie redusă cu placebo în luna 24 (ÎI 95 %)
	Diflunisal	Placebo		
NIS+7 (criteriu final principal de evaluare)	51,57	59,00	6,4 (1,2, 11,6) p = 0,017	18,0 (9,9, 26,2) p < 0,001

Rezultatele nu depindeau de gen, de regiunea geografică și de severitatea bolii la înrolare.

Majoritatea pacienților studiați (77,7 %) aveau una din cele mai frecvente 3 variante TTR de sit unic. Există cel puțin 100 de alte mutații potențiale de sit unic asociate cu potențialul de a cauza amiloidoză TTR. Dintre acestea, în studiu au fost reprezentate 19. Se preconizează că mecanismul de acțiune al diflunisalului va fi similar la toate variantele TTR și că rezultatele studiului vor fi valide indiferent de mutația subiacentă.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Diflunisalul este aproape complet absorbit când este utilizat în doze terapeutice. Concentrațiile plasmatice maxime se ating în 2-3 ore. Alimentele afectează rata de absorbție a diflunisalului, dar nu și amplitudinea absorbției.

Distribuție

Gradul de legare plasmatică de proteine este mare; aproximativ 98-99 % din diflunisalul plasmatic este legat de proteine.

La doza clinică de 250 mg de două ori pe zi, concentrațiile plasmatice de diflunisal la starea de echilibru sunt atinse după 4-5 zile, iar timpul de înjumătățire plasmatică a diflunisalului este de 8-10 ore. La doze repetate mai mari de diflunisal de două ori pe zi, timpul până la concentrațiile de diflunisal la starea de echilibru și timpul de înjumătățire plasmatică se măresc proporțional cu doza.

Metabolizare

Nu au fost identificați metaboliți ai diflunisalului în plasma umană. Diflunisalul este metabolizat extensiv, în principal în ficat, prin enzime de conjugare de fază 2, iar conjugății săi au fost identificați în urină.

Eliminare

La om, diflunisalul este metabolizat în principal pentru a forma doi glucuronoconjugăți și un conjugat sulfat, care sunt hidrosolubili și excretați în urină. De asemenea, diflunisalul se excretă în urină în cantități mai mici, de aproximativ 5 % din doza administrată. Nu se preconizează că vârsta, greutatea, sexul și etnia au un efect semnificativ asupra eliminării diflunisalului.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind farmacologia de siguranță, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și carcinogenitatea, care se adaugă celor deja menționate la alte puncte ale acestui Rezumat al caracteristicilor produsului. Cu toate acestea, pe baza dozelor/dozelor echivalente la om, expunerile din diferite studii la valorile la care nu au fost observate reacții adverse (NOAEL) au fost doar puțin mai mari sau chiar mai mici decât cele observate la pacienții care au primit doza maximă recomandată la om.

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Diflunisalul nu a evidențiat efecte asupra fertilității la șobolan, dar s-a demonstrat că prelungește durata gestației la șobolan. Nu există dovezi de toxicitate a diflunisalului asupra dezvoltării la șoarece, șobolan și maimuța cynomolgus. Anemia hemolitică maternă severă a fost indusă doar la iepure, ceea ce a dus la toxicități de dezvoltare la fete.

Toxicitate juvenilă

Datele sugerează că diflunisalul este mai toxic pentru șobolanii și câinii nou-născuți decât pentru animalele adulte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză microcristalină (E460) (PH 101)
Amidon pregelatinizat (E1422)
Croscarmeloză sodică (E468)
Dioxid de siliciu, coloidal hidrofob (E551)
Stearat de magneziu
Hidroxiopropilmetil celuloză (E464) 2910 E5/hipromeloză
Macrogol 3350 (E1521)
Dioxid de titan (E171)
Lac de aluminiu galben amurg (E110)
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din HDPE cu capac cu filet din polipropilenă, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, cu căptușeală. Mărime a ambalajului de 100 de comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1929/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului (fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicate pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

CUTIE ȘI ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Attrogy 250 mg comprimate filmate
diflunisal

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține 250 mg de diflunisal

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Galben amurg FCF (E110)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimate filmate

100 de comprimate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală
A se citi prospectul înainte de utilizare.
A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Purpose Pharma International AB
114 46 Stockholm
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1929/0001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Attrogy [numai pe ambalajul secundar]

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Attrogy 250 mg comprimate filmate diflunisal

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Attrogy și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Attrogy
3. Cum să utilizați Attrogy
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Attrogy
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Attrogy și pentru ce se utilizează

Attrogy conține substanța activă diflunisal.

Attrogy se utilizează la:

- adulți pentru tratamentul amiloidozei familiale cu transtiretină în stadiul 1 cu polineuropatie, o boală ereditară în care fibrele numite fibrile amiloide se acumulează în țesuturile din organism, inclusiv în jurul nervilor. În stadiul 1, persoanele au simptome ca furnicături, amorțeală sau slăbiciune, mai ales la picioare sau lafele picioarelor;
- adulți pentru tratamentul amiloidozei familiale cu transtiretină în stadiul 2 cu polineuropatie, o boală ereditară în care fibrele numite fibrile amiloide se acumulează în țesuturile din organism, inclusiv în jurul nervilor. În stadiul 2, persoanele pot avea furnicături, amorțeală sau slăbiciune mai severe la mâini și lafele picioarelor, făcând mai dificilă deplasarea sau efectuarea sarcinilor de zi cu zi.

La pacienții cu amiloidoză familială cu transtiretină, proteina numită transtiretină este defectuoasă și se descompune cu ușurință. Proteina descompusă formează o substanță fibroasă, numită fibrilă amiloidă, care se acumulează în țesuturile și organele din întregul corp, împiedicându-le să funcționeze normal.

Attrogy stabilizează transtiretina legându-se de ea astfel încât să devină stabilă și să nu se mai descompună, ceea ce împiedică bucățile de proteină anormală să formeze fibrile amiloide dăunătoare.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Attrogy

Nu utilizați Attrogy

- dacă sunteți alergic la diflunisal sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă ați avut anterior simptome ca astm bronșic acut, erupții cutanate, secreții nazale sau umflarea pielii după ce ați luat medicamente care conțin acid acetilsalicilic (substanță prezentă

în multe medicamente utilizate pentru ameliorarea durerii și scăderea febrei) sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (de exemplu, ibuprofen, naproxen, diclofenac, celecoxib) utilizate pentru febră, durere și inflamație;

- dacă aveți sângerări la nivelul stomacului sau intestinelor;
- dacă aveți insuficiență cardiacă;
- dacă aveți probleme renale severe;
- dacă aveți probleme hepatice severe;
- dacă sunteți în al treilea trimestru de sarcină;
- dacă alăptați.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Attrogy, adresați-vă medicului dumneavoastră

- Dacă luați medicamente AINS (de exemplu, ibuprofen, naproxen, diclofenac sau celecoxib), în special dacă aveți peste 65 de ani, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament
- dacă aveți sau ați avut ulcer la stomac sau la intestine;
- dacă aveți antecedente de probleme cu inima sau de circulație a sângelui cum ar fi tensiune arterială mare, dacă inima nu pompează sânge suficient de bine, ceea ce cauzează dificultăți la respirație, oboseală și umflarea gleznelor, boli de inimă cauzate de îngustarea sau blocarea vaselor de sânge care alimentează mușchiul inimii, reducerea fluxului sanguin în arterele picioarelor și brațelor, boală a vaselor de sânge care alimentează creierul;
- dacă aveți valori mari de lipide (de exemplu, colesterol) în sânge, dacă sunteți fumător și/sau dacă aveți un tip de anomalie electrică a inimii numită „sindrom de interval QT lung”;
- dacă funcția rinichilor dumneavoastră este redusă sau dacă aveți diabet zaharat, deoarece există riscul de a dezvolta probleme renale dacă vă deshidratați. Din același motiv, întrebați medicul înainte de utilizare dacă nu ați consumat lichide sau dacă ați pierdut lichide din cauza vărsăturilor sau a diareei continue.
- dacă funcția inimii sau ficatului dumneavoastră este redusă sau dacă aveți rezultate anormale la testele funcției ficatului, dacă aveți probleme de coagulare a sângelui sau dacă luați medicamente pentru subțierea sângelui;
- dacă aveți semne sau simptome de infecție;
- dacă aveți probleme oculare sau dacă apar probleme oculare noi, deoarece se recomandă să vă verificați ochii;
- dacă aveți sau ați avut în trecut astm bronșic sau probleme de respirație.

Copii și adolescenți

Attrogy nu este destinat utilizării la copii sau adolescenți cu vârsta sub 18 ani, deoarece aceștia nu au simptome de amiloidoză familială cu transtiretină

Attrogy împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente.

Este deosebit de important dacă utilizați oricare dintre următoarele medicamente:

- antiacide care conțin hidroxid de aluminiu (utilizate pentru arsuri la stomac). Dacă luați antiacide, trebuie să lăsați un interval de 2 ore între administrarea Attrogy și administrarea medicamentelor antiacide;
- acetazolamidă (utilizată pentru glaucom);
- metotrexat (utilizat pentru cancer și reumatism);
- warfarină și alte anticoagulate orale și medicamente antiplachetare (utilizate pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge);
- acid acetilsalicilic (substanță prezentă în multe medicamente utilizate pentru ameliorarea durerii și scăderea febrei);
- indometacină și alte AINS (utilizate pentru ameliorarea febrei, durerii și inflamației);
- ciclosporină și tacrolimus (utilizate pentru prevenirea respingerii organelor transplantate);
- medicamente utilizate pentru tensiune arterială mare sau aritmii;
- diuretice, de exemplu hidroclorotiazidă, furosemidă, amiloridă (utilizate pentru retenția de lichide),

- litiu (utilizat pentru tulburarea bipolară);
- corticosteroizi (utilizați pentru tratarea inflamației);
- inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei, numiți și ISRS (utilizați pentru depresie).

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Sarcina

Nu trebuie să luați Attrogy în primele 6 luni de sarcină, cu excepția cazului în care este absolut necesar și recomandat de medicul dumneavoastră. **Nu** luați Attrogy dacă vă aflați în ultimele 3 luni de sarcină.

Acest medicament ar putea avea efecte nocive asupra fătului sau ar putea cauza probleme la naștere. Poate cauza probleme ale rinichilor și ale inimii fătului. Vă poate afecta tendința de sângerare și pe cea a bebelușului dumneavoastră și poate întârzia sau prelungi travaliul.

Dacă luați acest medicament mai mult de câteva zile începând cu săptămâna 20 de sarcină, medicul dumneavoastră va recomanda o monitorizare suplimentară, deoarece Attrogy poate cauza probleme ale rinichiului fătului, care pot duce la o cantitate mică a lichidului care înconjoară copilul în uter (oligohidroamnios) sau pot îngusta un vas de sânge (canalul arterial) în inima copilului. Trebuie să opriți administrarea acestui medicament înainte de săptămâna 28 de sarcină.

Alăptarea

Nu utilizați Attrogy dacă alăptați. Substanța activă din Attrogy, diflunisalul, trece în laptele matern uman.

Fertilitatea

Utilizarea Attrogy poate reduce fertilitatea la femei și nu este recomandată la femeile care încearcă să rămână gravide.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se preconizează că acest medicament vă va afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Attrogy conține galben amurg FCF (E110)

Poate cauza reacții alergice.

Attrogy conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu pe comprimat, ceea ce înseamnă că practic nu conține sodiu.

3. Cum să utilizați Attrogy

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de un comprimat de 250 mg luat de două ori pe zi.

Se recomandă să înghițiți comprimatele întregi. Din cauza unui posibil gust amar, nu se recomandă zdrobirea sau mestecarea comprimatelor. Este de preferat să luați comprimatele împreună cu alimente pentru a reduce riscul de efecte nedorite asupra stomacului și intestinelor. Dacă luați antiacide, așteptați 2 ore înainte să luați comprimatele de Attrogy.

Dacă luați mai mult Attrogy decât trebuie

Contactați imediat un medic sau un farmacist pentru recomandări.

Dacă uitați să luați Attrogy

Dacă ați uitat să luați o doză, așteptați până este momentul să luați doza următoare, apoi luați comprimatul ca de obicei.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa comprimatul uitat.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

Opriți tratamentul cu Attrogy și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele reacții adverse.

Mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 100)

- umflarea feței, buzelor, limbii, gâtului, brațelor sau picioarelor. Acestea pot fi simptome de angioedem (umflătură bruscă, adesea cauzată de o reacție alergică).
- erupție pe piele severă extinsă, cu descuamarea pielii, care poate fi însoțită de febră, simptome asemănătoare gripei, vezicule în gură, la ochi și/sau pe organele genitale. Acestea pot fi simptome ale unei reacții care pune viața în pericol, numită și sindrom Stevens Johnson.

Frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 10):

- semne de sângerare intestinală, cum ar fi trecerea sângelui în materiile fecale (scaune/excremente), scaune de culoare neagră, vărsături cu sânge sau particule de culoare închisă care arată ca zațul de cafea.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- indigestie sau arsuri la stomac (dispepsie)

Frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 10):

- infecție virală a stomacului
- dureri de stomac și de intestin (gastrointestinale)
- diaree
- greață
- vărsături
- constipație
- gaze (flatulență)
- ruptură (perforație) în stomac sau intestin
- sângerări la nivelul stomacului sau intestinului
- revenirea conținutului de acid gastric în tubul care face legătura între gură și stomac (boală de reflux gastroesofagian)
- senzație de sațietate după puțină mâncare (sațietate timpurie)
- dureri de cap
- amețeli
- tensiune oculară mare (hipertensiune oculară)
- dificultăți de somn (insomnie)
- oboseală (extenuare)
- senzație de somnolență
- erupție pe piele

- transpirație
- țiuț în urechi (tinitus)
- insuficiență renală
- insuficiență cardiacă
- durere în piept
- inflamație a pielii (dermatită)
- înroșirea pielii (eritem)
- tensiune arterială mare (hipertensiune)
- retenție de lichide (edem)
- scăderea procentului de globule roșii (hematocrit scăzut)
- prezența de sânge în scaun (sângerare ocultă pozitivă)
- nivel anormal de mare de proteine în urină (proteinurie)

Mai puțin frecvente (pot afecta cel mult 1 persoană din 100)

- reacție alergică severă, bruscă, cu contracție excesivă a mușchiului căilor respiratorii, care cauzează dificultăți la respirație (reacție anafilactică acută cu bronhospasm)
- retenție de lichide în jurul inimii (angioedem)
- febră, frisoane, dureri musculare sau articulare, rezultate anormale la testele hepatice sau renale, valori anormale la analizele de sânge, erupții pe piele sau îngălbenirea pielii (sindrom de hipersensibilitate)
- ulcer la stomac sau la intestinul subțire (ulcer peptic)
- lipsa poftei de mâncare
- inflamație a mucoasei care căptușește stomacul (gastrită)
- vărsături cu sânge (hematemeză)
- inflamație a vaselor mici de sânge din cauza reacțiilor alergice (vasculită de hipersensibilitate)
- reacție potențial letală, cu efecte asemănătoare gripei și apariție de vezicule pe piele, în gură, la nivelul ochilor și organelor genitale (necroliză epidermică toxică)
- reacție pe piele care cauzează puncte sau pete roșii pe piele, care pot arăta ca o țintă sau un „ochi de taur”, cu un centru roșu închis înconjurat de inele roșii mai deschise (eritem polimorf)
- afecțiune severă a pielii care cauzează descuamarea și decojirea extinsă a straturilor superioare ale pielii, cu febră (dermatită exfoliativă), inflamație a gurii și buzelor (stomatită ulcerativă)
- inflamație a mucoasei bucale (stomatită)
- sensibilitate la lumină (fotosensibilitate)
- mâncărime (prurit)
- uscăciune a suprafețelor umede ale corpului, cum ar fi mucoasa cavității bucale (mucoase)
- inflamație în jurul tubulilor renali (nefrită interstițială)
- îngălbenirea pielii și a ochilor (icter), uneori în asociere cu febră
- flux redus de fiere din ficat din cauza unui blocaj (colestază)
- funcție a ficatului anormală
- inflamație a ficatului (hepatită)
- agravarea inflamației colonului (exacerbarea colitei)
- agravarea bolii Crohn
- furnicături sau senzație de înțepături pe piele, urticarie
- urinare dureroasă (disurie)
- probleme cu rinichii (insuficiență renală)
- o combinație de simptome care includ umflare, tensiune arterială mare și scăderea cantității de urină produse din cauza inflamației unităților de filtrare din rinichi (sindrom nefritic)
- sânge în urină (hematurie)
- scaun de culoare neagră (melenă)
- senzație de slăbiciune (astenie)
- palpitații
- leșin (sincopă)
- senzație de învârtire (vertij)
- stare de confuzie

- dificultăți la respirație (dispnee)
- nervozitate
- depresie
- halucinații
- confuzie
- tulburări de vedere tranzitorii, inclusiv vedere încețoșată
- crampe musculare
- senzație de furnicături și înțepături (parestezie)
- număr mic de trombocite, componente care ajută la coagularea sângelui (trombocitopenie)
- număr mic de neutrofile, un tip de globule albe (neutropenie)
- număr foarte mic al unui tip de globule albe numite granulocite, care sunt importante pentru combaterea infecției (agranulocitoză)
- măduva osoasă nu mai produce celule sanguine noi (anemie aplastică)
- descompunerea excesivă a globulelor roșii (anemie hemolitică)

Foarte rare (pot afecta cel mult 1 persoană din 10 000)

- secreții nazale (rinită)
- astm bronșic
- valori mari ale enzimelor ficatului (transaminaze) observate la analizele de sânge
- inflamație a vaselor mici de sânge din cauza unei alergii (vasculită alergică)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Attrogy

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de temperatură pentru păstrare. A se păstra în ambalajul original pentru a fi ferit de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Attrogy

- Substanța activă este diflunisal. 1 comprimat conține diflunisal 250 mg.
- Celelalte componente sunt celuloză microcristalină (E460), amidon pregelatinizat (E1422), croscarmeloză sodică (E468), dioxid de siliciu, coloidal hidrofob (E551), stearat de magneziu, hidroxipropilmetil celuloză (E464), macrogol 3350 (E1521), dioxid de titan (E171), galben amurg FCF (E110), apă purificată.

Acest medicament conține galben amurg FCF (E110), vezi pct. 2.

Cum arată Attrogy și conținutul ambalajului

Acest medicament este un comprimat filmat biconvex, de culoare portocaliu deschis, într-un flacon din plastic cu capac cu filet din plastic. Este disponibil în ambalaje care conțin 100 de comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Purpose Pharma International AB

Grev Turegatan 13b

114 46 Stockholm

Suedia

E-mail: regulatory@purposepharma.com

Fabricantul

SkyePharma Production S.A.S

Zone Industrielle Chesnes Ouest

55 Rue Du Montmurier

38070 Saint-Quentin-Fallavier

Franța

Acest prospect a fost revizuit în LL/AAAA.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>. Sunt disponibile și linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.