

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Attrogy 250 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 250 mg diflunisalu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta obsahuje 60 mikrogramov žltej (E110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Svetlooranžová, bikonvexná tableta v tvare kapsuly, na jednej strane s vyrytým označením „D250“ a hladká na druhej strane. Šírka tablety je 6,35 mm a dĺžka 14,29 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Attrogy je indikovaný na liečbu dedičnej amyloidózy sprostredkovanej transtyretrínom (hATTR amyloidóza) u dospelých pacientov s polyneuropatiou v 1. alebo 2. štádiu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka diflunisalu je jedna 250 mg tableta užívaná dvakrát denne. Tablety sa majú prednostne užívať spolu s jedlom, aby sa znížilo riziko gastrointestinálnych nežiaducich reakcií (pozri časť 4.4).

Osobitné populácie

Starší pacienti

Diflunisal sa má používať opatrne u starších pacientov, ktorí sú náchylnejší na nežiaduce reakcie. U starších pacientov (≥ 65 rokov) nie je potrebná úprava dávky pri neprítomnosti ťažkej renálnej alebo hepatálnej insuficiencie (pozri nižšie a časti 4.3 a 4.4). Liečba sa má kontrolovať v pravidelných intervaloch a má sa prerušiť, ak sa nepozoruje žiadny prínos alebo sa vyskytne intolerancia.

Porucha funkcie obličiek

Keďže diflunisal a jeho hlavné metabolity sa vylučujú predovšetkým obličkami, jeho biologický polčas sa predlžuje u pacientov so zníženou funkciou obličiek. Diflunisal je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek ($GFR \leq 30$ ml/min) (pozri časti 4.3 a 4.4). V prípade pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávkovania.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (triedy A alebo B podľa Childa-Pugha) nie je potrebná úprava dávky. Diflunisal je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (triedy C podľa Childa-Pugha; pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia

V pediatrickej populácii neexistuje žiadne relevantné použitie diflunisalu v indikácii hATTR amyloidózy.

Spôsob podávania

Odporúča sa, aby sa tablety prehltali celé, nedrvené alebo žuvané, pretože sú horké. U pacientov, ktorí užívajú antacidá, sa má dodržať dvojhodinový interval medzi užitím diflunisalu a antacidových liekov.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Predchádzajúce akútne astmatické záchvaty, urtikária, rinitída alebo angioedém vyvolaný kyselinou acetylsalicylovou alebo inými NSAID kvôli riziku krížovej reakcie.

Aktívne gastrointestinálne krvácanie.

Závažné zlyhávanie srdca (pozri časť 4.4).

Závažná porucha funkcie obličiek ($GFR \leq 30$ ml/min) (pozri časť 4.4).

Závažná porucha funkcie pečene (triedy C podľa Childa-Pugha; pozri časť 4.4).

Použitie počas tretieho trimestra gravidity a u dojčiacich matiek (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pacienti dlhodobo liečení liekmi NSAID, ako je diflunisal, majú byť pod pravidelným lekársym dohľadom s cieľom sledovať nežiaduce reakcie. Starší pacienti sú mimoriadne citliví na nežiaduce reakcie liekov NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforáciu, ktoré môžu byť smrteľné. Dlhodobé používanie liekov NSAID u týchto pacientov sa neodporúča. Ak je potrebná predĺžená liečba, pacienti sa majú pravidelne sledovať.

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu s NSAID vrátane inhibítorov špecifických pre cyklooxygenázu-2 (pozri časť 4.5).

Gastrointestinálne účinky

Diflunisal sa má používať opatrne u pacientov s anamnézou gastrointestinálneho krvácania alebo vredov. U pacientov s aktívnymi peptickými vredmi sa má liečba začať len vtedy, ak potenciálny prínos liečby prevažuje nad potenciálnym rizikom nežiaducich reakcií.

Gastrointestinálne krvácanie, vredy alebo perforácia, ktoré môžu byť smrteľné, boli hlásené pri všetkých liekoch NSAID kedykoľvek počas liečby, s výstražnými príznakmi alebo bez nich alebo s predchádzajúcou anamnézou závažných gastrointestinálnych udalostí. U pacientov s rizikom gastrointestinálnych vedľajších účinkov je potrebné zvážiť dôkladné monitorovanie a štandardnú profylaktickú starostlivosť, ako sú inhibítory protónovej pumpy, aby sa znížilo riziko gastrointestinálnych nežiaducich účinkov spôsobených liekmi NSAID.

Ak sa vyskytne gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má ukončiť.

Účinky na funkciu obličiek

U pacientov užívajúcich diflunisal boli hlásené prípady akútnej intersticiálnej nefritídy s hematúriou, proteinúriou a príležitostne nefrotickým syndrómom.

U pacientov so zníženým prietokom renálnej krvi, kde renálne prostaglandíny zohrávajú hlavnú úlohu pri udržiavaní renálnej perfúzie, môže podanie NSAID vyvolať nadmernú dekompenzáciu obličiek. Pacienti s najvyšším rizikom výskytu tejto reakcie sú tí, ktorí majú poruchu funkcie obličiek alebo pečene, diabetes mellitus, pokročilý vek, depléciu extracelulárneho objemu, kongestívne zlyhanie srdca, sepsu alebo súbežné užívajú akékoľvek nefrotoxické lieky. Liek NSAID sa má podávať opatrne a u každého pacienta, ktorý môže mať mierne alebo stredne zníženú renálnu rezervu, sa má sledovať funkcia obličiek. Po ukončení liečby liekmi NSAID zvyčajne nasleduje zotavenie do stavu pred liečbou. Diflunisal sa neskúmal u pacientov s amyloidózou ATTR so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v konečnom štádiu a nesmie sa používať u týchto pacientov (pozri časť 4.3).

Keďže diflunisal a jeho hlavné konjugované metabolity sú vylučované predovšetkým obličkami, pacienti s významne poškodenou funkciou obličiek sa majú pozorne sledovať.

Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky

U pacientov s hypertenziou a/alebo miernym až stredne závažným kongestívnym zlyhaním srdca v anamnéze je potrebné primerané monitorovanie a poradenstvo, keďže v súvislosti s liečbou liekmi NSAID bolo hlásené zadržiavanie tekutín a edém.

Z klinických skúšaní a epidemiologických údajov vyplýva, že používanie niektorých liekov NSAID (najmä vo vysokých dávkach a pri dlhodobej liečbe) môže súvisieť s mierne zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických udalostí (ako je napríklad infarkt myokardu alebo mŕtvica). Nie sú k dispozícii dostatočné údaje na vylúčenie takéhoto rizika pre diflunisal.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhaním srdca, potvrdenou ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení diflunisalom len po dôkladnom zvážení. Podobnú pozornosť treba venovať aj pred začatím dlhodobej liečby pacientov s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenie (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie, predĺžený interval QTc).

Infekcie

Diflunisal sa má používať mimoriadne opatrne v prítomnosti existujúcej infekcie, pretože môže maskovať obvyklé príznaky a symptómy infekcie.

Funkcia krvných doštičiek

Diflunisal je inhibítor funkcie krvných doštičiek. Pacientov užívajúcich diflunisal, ktorí môžu byť nepriaznivo ovplyvnení zmenami funkcie krvných doštičiek, ako sú napríklad pacienti s poruchami koagulácie alebo pacienti užívajúci antikoagulačné lieky, je potrebné starostlivo monitorovať.

Účinky na oči

Vzhľadom na hlásenia nežiaducich očných nálezov súvisiacich s liekmi NSAID, ako sú uvedené v časti 4.8, sa odporúča, aby pacienti, u ktorých vznikli problémy s očami počas liečby diflunisalom, absolvovali oftalmologické vyšetrenia.

Lieky NSAID zhoršili respiračné ochorenie

Diflunisal sa má používať opatrne u pacientov, ktorí trpia bronchiálnou astmou alebo u ktorých sa v minulosti vyskytla bronchiálna astma. Bolo hlásené, že lieky NSAID u niektorých pacientov zhoršujú bronchospazmus.

Účinky na pečeň

Pacient užívajúci diflunisal s prejavmi alebo príznakmi naznačujúcimi ochorenie pečene, alebo u ktorého sa vyskytli abnormálne testy funkcie pečene, má byť vyšetrený na preukázanie závažnejších účinkov na funkciu pečene. Ak abnormálne pečenné testy pretrvávajú alebo sa zhoršia, ak sa objaví prejav alebo príznaky ochorenia pečene alebo ak sa vyskytnú systémové prejavy ako eozinofília alebo vyrážka, podávanie diflunisalu sa má prerušiť.

Pomocné látky

Attrogy obsahuje azofarbivo hliníkový lak žltej (E110), ktoré môže vyvolať alergické reakcie.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Treba sa vyhnúť týmto kombináciám s diflunisalom:

Acetazolamid

Z kauzistik vyplýva zvýšené riziko metabolickej acidózy, keď sa acetazolamid používa súbežne s derivátmi kyseliny salicylovej. V experimentálnych štúdiách sa preukázalo, že deriváty kyseliny salicylovej, ako je diflunisal, zvyšujú voľnú farmakologicky účinnú koncentráciu acetazolamidu.

Antikoagulanciá

Lieky NSAID inhibujú agregáciu krvných doštičiek a u niektorých pacientov sa preukázalo, že predlžujú čas krvácania. Pacientov užívajúcich diflunisal, ktorí majú už existujúce poruchy koagulácie alebo ktorí súbežne podstupujú antikoagulačnú liečbu, sa majú starostlivo monitorovať. Týka sa to všetkých antikoagulačných terapií vrátane antagonistov vitamínu K (napr. warfarínu), heparínov a priamych perorálnych antikoagulantov (DOAC, napr. rivaroxabanu). Môže byť potrebná úprava dávkovania perorálnych antikoagulantov.

Indometacín

Diflunisal znižuje renálny klírens a glukuronidáciu indometacínu, čo vedie k podstatnému zvýšeniu plazmatických hladín indometacínu.

Metotrexát

Diflunisal môže spôsobiť renálnu dysfunkciu, čo vedie k zníženému vylučovaniu metotrexátu. Diflunisal môže tiež súťažiť o transportéry liekov zodpovedné za vylučovanie metotrexátu (napr. OAT1 a OAT3).

Iné lieky NSAID a kyselina acetylsalicylová

Súbežné používanie diflunisalu a iných liekov NSAID (vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2) sa neodporúča vzhľadom na zvýšenú možnosť gastrointestinálnej toxicity.

Kortikosteroidy

Pri použití kortikosteroidov sa zvyšuje riziko gastrointestinálneho krvácania a ulcerácie spojené s NSAID.

Takrolimus

Keď sa lieky NSAID podávajú s takrolimom, existuje možné zvýšené riziko nefrotoxicity.

Antitrombocytové lieky a selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI).

Pri súbežnom používaní s liekmi NSAID existuje zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania.

Kombinácie, ktoré si vyžadujú osobitné bezpečnostné opatrenia alebo úpravy dávky:

Antacidá

Súbežné podávanie hydroxidu hlinitého znižuje absorpciu diflunisalu. Lieky sa majú užívať v dvojhodinovom intervale.

Cyklosporín

Podávanie liekov NSAID súbežne s cyklosporínom bolo spojené so zvýšením toxicity vyvolanej cyklosporínom, pravdepodobne v dôsledku zníženej syntézy prostacyklínu v obličkách. Lieky NSAID sa majú používať opatrne u pacientov užívajúcich cyklosporín a je potrebné starostlivo monitorovať funkciu obličiek.

Antihypertenzíva

Antihypertenzívne účinky niektorých antihypertenzív, vrátane inhibítorov ACE, beta- blokátorov a diuretík, sa môžu znížiť, keď sa používajú súbežne s liekmi NSAID. Pri zvažovaní pridania liečby liekmi NSAID do režimu pacienta užívajúceho antihypertenzívnu liečbu je preto potrebné postupovať opatrne.

Srdcové glykozidy

Pri súbežnom užívaní kyseliny acetylsalicylovej, indometacínu a iných liekov NSAID bolo hlásené zvýšenie sérovej koncentrácie digoxínu. Preto pri začatí alebo prerušení súbežnej liečby digoxínom a liekmi NSAID je potrebné pozorne sledovať hladiny digoxínu v sére.

Diuretiká

Lieky NSAID môžu znížiť účinok diuretík. Diuretiká môžu zvýšiť riziko nefrotoxicity liekov NSAID.

Lítium

Súbežné použitie indometacínu s lítiom viedlo ku klinicky významnému zvýšeniu plazmatického lítia a zníženiu klírensu renálnych lítia u psychiatrických pacientov a bežných pacientov s rovnovážnymi koncentraciami lítia v plazme. Tento účinok sa pripisuje inhibícii syntézy prostaglandínov a existuje potenciál pre podobný účinok s inými liekmi NSAID. V dôsledku toho, keď sa súbežne podávajú lieky NSAID a lítium, je potrebné pacienta starostlivo sledovať, či sa neobjavia príznaky toxicity lítia. Okrem toho sa na začiatku takejto kombinovanej liečby má zvýšiť frekvencia monitorovania koncentrácií lítia v sére.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Od 20. týždňa gravidity môže používanie diflunisalu spôsobiť oligohydramnion v dôsledku fetálnej renálnej dysfunkcie. Môže sa vyskytnúť krátko po začatí liečby a za normálnych okolností je reverzibilný po vysadení liečby. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia ductus arteriosus po liečbe v druhom trimestri, pričom väčšina z nich odznela po ukončení liečby. Preto sa počas prvého a druhého trimestra gravidity diflunisal nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné. Ak je liečba diflunisalom potrebná, má sa vykonať prenatalne monitorovanie oligohydramnionu a zúženia ductus arteriosus od 20. gestačného týždňa až do tretieho trimestra gravidity (28. týždeň), keď je diflunisal kontraindikovaný. V prípade výskytu oligohydramnionu alebo zúženia ductus arteriosus, liečba diflunisalom sa musí prerušiť.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov viesť k vystaveniu plodu:

- kardiopulmonálnej toxicite (predčasné zúženie/zatvorenie ductus arteriosus a pľúcna hypertenzia),
- dysfunkcii obličiek (pozri vyššie),

matky a novorodenca na konci tehotenstva:

- možnému predĺženiu času krvácania, čo je antiagregačný účinok, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach,
- inhibícii kontrakcií maternice, ktorá vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

Preto je diflunisal kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Diflunisal sa vylučuje do materského mlieka v takom rozsahu, že účinky na dojčeného novorodenca/dojča sú pravdepodobné. Diflunisal je kontraindikovaný počas dojčenia (pozri časť 4.3).

Fertilita

Používanie diflunisalu môže narušiť plodnosť žien a neodporúča sa u žien, ktoré sa snažia otehotnieť. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo ktoré podstupujú výskum v oblasti neplodnosti, treba zvážiť vysadenie diflunisalu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Predpokladá sa, že diflunisal nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie a najdôležitejšie nežiaduce reakcie hlásené v súvislosti s diflunisalom sú gastrointestinálne reakcie.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa tried orgánových systémov podľa databázy MedDRA (SOC) a kategórií frekvencií podľa štandardného kľúča: Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 1 Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé
Infekcie a nákazy		Vírusová gastroenteritída		

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopénia, neutropénia, agranulocytóza, aplastická anémia, hemolytická anémia	
Poruchy imunitného systému			Akútna anafylaktická reakcia s bronchospazmom, angioedém, vaskulitída z precitlivenosti, syndróm precitlivenosti	
Psychické poruchy			Depresia, halucinácie, nervozita, zmätenosť	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy, závraty, somnolencia, nespavosť	Vertigo, závrat, parestézia	
Poruchy oka		Očná hypertenzia	Prechodné poruchy zraku vrátane rozmazaného videnia	
Poruchy ucha a labyrintu		Tinnitus		
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zlyhanie srdca	Palpitácia, synkopa	
Poruchy ciev		Hypertenzia		Alergická vaskulitída
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína			Dyspnoe	Rinitída, astma
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Dyspepsia	Gastrointestinálna bolesť, hnačka, nauzea, vracanie, zápcha, flatulencia, gastrointestinálna perforácia a krvácanie, gastroezofageálne refluxné ochorenie	Peptický vred, anorexia, gastritída, hemateméza, meléna, ulcerózna stomatitída, exacerbácia kolitídy a Crohnova choroba.	
Poruchy pečene a žlčových ciest			Žltacka niekedy s horúčkou, cholestáza, porucha funkcie pečene, hepatitída	Zvýšená hladina transamináz
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka, potenie, dermatitída, erytém	Pruritus, suché sliznice, stomatitída, fotosenzitivita, urtikária, multiformný erytém, Stevensov- Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, exfoliatívna dermatitída	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			Svalové kŕče	

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest		Zlyhanie obličiek, proteinúria	Dysúria, porucha funkcie obličiek, intersticiálna nefritída, hematúria, nefritický syndróm	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava, edém, periférny edém, bolesť v hrudníku, predčasný pocit nasýtenosti,	Asténia, strata chuti do jedla	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Pozitívny test na okultné krvácanie, zníženie hematokritu		

U niekoľkých pacientov liečených diflunisalom bol hlásený zjavný syndróm precitlivenosti. Tento syndróm sa prejavuje týmito príznakmi: horúčka, zimnica, kožné reakcie rôznej závažnosti, zmeny funkcie pečene, žltáčka, leukopénia, trombocytopénia, eozinofília, diseminovaná intravaskulárna koagulácia, porucha funkcie obličiek, adenitída, artralgia, myalgia, artritída, anorexia, dezorientácia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Najčastejšie príznaky a symptómy pozorované pri predávkovaní sú ospalosť, závrat, vracanie, nevoľnosť, epigastrická bolesť, gastrointestinálne krvácanie, hnačka, hyperventilácia, tachykardia, potenie, tinnitus, dezorientácia, stupor, excitácia a kóma. Takisto bola hlásená znížená produkcia moču a kardiorepiračná zástava. Najnižšia dávka samotného diflunisalu, pri ktorej bola hlásená smrť, bola 15 g. Úmrtie bolo hlásené aj pri zmiešanom predávkovaní liekom, ktoré zahŕňalo 7,5 g diflunisalu.

V prípade nedávneho predávkovania sa má žalúdok vyprázdniť vyvolaním vracania alebo výplachom žalúdka. Pacient má byť pozorne sledovaný a má sa mu podať symptomatická a podporná liečba. Na uľahčenie vylučovania lieku močom sa pokúste zachovať funkciu obličiek. Z dôvodu vysokého stupňa viazania bielkovín sa hemodialýza neodporúča. Monitorujte funkciu obličiek a pečene, ako aj klinický stav pacienta. Konvulzie sa majú liečiť liekmi proti záchvatom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kyselina salicylová a deriváty.
ATC kód: NO2BA11

Mechanizmus účinku

Diflunisal je silný stabilizátor tetramerického transtretínu (TTR), ktorý účinne stabilizuje tetramér proti disociácii s monomérmi TTR, ktoré sú zodpovedné za patológiu amyloidózy.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Metodika

Účinnosť a bezpečnosť diflunisalu sa skúmala v medzinárodnom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní. N = 130 pacientov bolo randomizovaných v pomere 1:1 tak, aby dostávali 250 mg diflunisalu dvakrát denne (N = 64) alebo zodpovedajúce placebo (N = 66) počas 2 rokov. Pacienti boli vo veku od 18 do 75 rokov, mali dokázanú amyloidickú depozíciu na základe biopsie, zmutovanú genopozitivitu TTR, klinické príznaky periférnej alebo autonómnej neuropatie a bežne strávili viac ako 50 % bdelého stavu mimo lôžka alebo stoličky (stav výkonnosti ECOG < 3). Vylúčenia zahŕňali alternatívne príčiny senzomotorickej polyneuropatie, obmedzená očakávaná dĺžka prežitia (< 2 roky), predchádzajúcu transplantáciu pečene, závažné kongestívne zlyhanie srdca (trieda IV podľa klasifikácie NYHA), renálnu nedostatočnosť (odhadovaný klírens kreatinínu < 30 ml/min) a prebiehajúcu antikoagulačnú liečbu. Distribúcia mutácie u skúmaných pacientov bola V30M (n=71), L58H (n=15), T60A (n=15), S50R (n=4), F64L (n=4), D38A, S77Y, E89Q & V122I (n=2 každý), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S & I107F (n = 1 každý).

Primárny koncový ukazovateľ, t. j. rozdiel v progresii polyneuropatie medzi liečbami, sa meral na základe skóre poruchy neuropatie plus 7 nervových testov (NIS+7). Skóre NIS+7 sa pohybuje od 0 (bez neurologických deficitov) do 270 bodov (bez zistiteľnej periférnej nervovej funkcie).

Výsledky

Pacienti mali priemerný vek 60,2 roka a priemerné skóre NIS+ 7 55,3 jednotiek na začiatku. 66,9 % pacientov boli muži a 78,5 % boli belosi. 122/130 pacientov (93,8 %) malo FAP 1. alebo 2. stupňa. Východiskové charakteristiky, genotypizácia TTR a stupňovanie polyneuropatie boli medzi liečebnými skupinami podobné. Takmer jedna tretina (30,8 %) pacientov potrebovala podporu pri chôdzi a štyria pacienti v každej liečebnej skupine boli pripútaní na invalidný vozík (FAP 3. stupňa). Výsledné opatrenia sa medzi skupinami pri zaradení do štúdie štatisticky nelíšili.

51,5 % pacientov prerušilo užívanie skúšaného lieku pred dokončením 2-ročného obdobia liečby (42,2 % pacientov randomizovaných na diflunisal a 60,6 % pacientov randomizovaných na placebo). Hlavnými dôvodmi predčasného ukončenia liečby boli progresia ochorenia a ortotopická transplantácia pečene. Z analýzy vyplynulo, že predčasnému ukončeniu liečby predchádzal výrazne horší stav ochorenia. Tí pacienti, ktorí predčasne ukončili liečbu po 12 mesiacoch, mali výrazne vyššie 12-mesačné skóre NIS+ 7. Analýza ITT je uvedená nižšie:

Tabuľka 2 Výsledky dlhodobej analýzy v populácii ITT

Premenná	Východiskové skóre		Priemerný rozdiel po odpočítaní placeba v 12. mesiaci (95 % IS)	Priemerný rozdiel po odpočítaní placeba v 24. mesiaci (95 % IS)
	Diflunisal	Placebo		
NIS+7 (primárny koncový ukazovateľ)	51,57	59,00	6,4 (1,2; 11,6) p = 0,017	18,0 (9,9; 26,2) p < 0,001

V rámci výsledkov pri vstupe do štúdie sa nebralo do úvahy pohlavie, zemepisnú oblasť a závažnosť ochorenia.

Väčšina pacientov v štúdií (77,7 %) mala jeden z troch najbežnejších variantov TTR na jednom mieste. Existuje najmenej 100 ďalších možných mutácií na jednom mieste spojených s potenciálom spôsobiť TTR amyloidózu. V skúšaní bolo zastúpených 19 z nich. Predpokladá sa, že mechanizmus účinku diflunisalu bude možné preložiť do všetkých variantov TTR a očakáva sa, že výsledky skúšania budú platné bez ohľadu na základnú mutáciu.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Diflunisal sa pri použití v terapeutických dávkach takmer úplne absorbuje. Maximálne plazmové koncentrácie sa vyskytnú v priebehu 2 až 3 hodín. Jedlo ovplyvňuje rýchlosť absorpcie diflunisalu, nie však rozsah absorpcie.

Distribúcia

Stupeň väzby na bielkoviny v plazme je vysoký, približne 98 – 99 % diflunisalu v plazme sa viaže na proteíny.

Pri klinickej dávke 250 mg dvakrát denne sa vyvážené koncentrácie diflunisalu v plazme dosahujú po 4 – 5 dňoch a polčas eliminácie diflunisalu v plazme je 8 – 10 hodín. Pri vyšších opakovaných dávkach diflunisalu dvakrát denne sa úmerne zvýši čas do dosiahnutia rovnovážneho stavu koncentrácií diflunisalu a polčas eliminácie v plazme.

Metabolizmus

V ľudskej plazme neboli identifikované žiadne metabolity diflunisalu. Diflunisal sa vo veľkej miere metabolizuje najmä v pečeni konjugáčnymi enzýmami fázy 2 a v moči boli identifikované jeho konjugáty.

Eliminácia

U ľudí sa diflunisal metabolizuje hlavne na vytvorenie dvoch glukuronidových konjugátov a jedného sulfátového konjugátu, ktoré sú rozpustné vo vode a vylučované močom. Diflunisal sa vylučuje aj v menších množstvách močom, približne 5 % podanej dávky. Neočakáva sa, že vek, hmotnosť, pohlavie a etnická príslušnosť majú významný vplyv na elimináciu diflunisalu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Z neklinických údajov nevyplýva žiadne osobitné nebezpečenstvo pre ľudí na základe bežných farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovaných dávkach, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu, ktoré dopĺňajú tie, ktoré už boli uvedené v iných častiach tohto súhrnu charakteristických vlastností lieku. Na základe dávok/ekvivalentných dávok pre človeka však expozície pri hladinách bez pozorovaného nepriaznivého účinku (NOAEL) v rôznych štúdiách boli len mierne vyššie alebo dokonca nižšie ako u pacientov užívajúcich maximálnu odporúčanú dávku pre ľudí.

Reprodukčná a vývojová toxicita

Diflunisal nepreukázal žiadne účinky na fertilitu u potkanov, preukázalo sa však, že predlžuje obdobie gravidity u potkanov. Diflunisal nepreukázal žiadnu vývojovú toxicitu u myší, potkanov a makakov dlhochvostých. U králikov bola jednoznačne vyvolaná závažná hemolytická anémia matky, čo viedlo k vývojovým toxicitám u plodov.

Juvenilná toxicita

Z údajov vyplýva, že diflunisal je toxickjší pre neonatálne potkany a psy ako pre dospelé zvieratá.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

celulóza, mikrokryštalická (E460) (PH 101)
predželatínovaný škrob (E1422)
kroskarmelóza, sodná soľ (E468)
oxid kremičitý, koloidný, hydrofóbny (E551)
stearát horečnatý
hydroxypropylmetylcelulóza (E464) 2910 E5/Hypromelóza
makrogol 3350 (E1521)
oxid titaničitý (E171)
hliníkový lak žltej (E110)
voda, čistená

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z HDPE s polypropylénovým skrutkovacím uzáverom s tesnením zabezpečeným proti neoprávnenej manipulácii a pred deťmi. Veľkosť balenia: 100 filmom obalených tabliet.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Purpose Pharma International AB
Grev Turegatan 13b
114 46 Štokholm
Švédsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/25/1929/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17/07/2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE

OZNAČENIE NA OBALE A FLAŠTIČKE

1. NÁZOV LIEKU

Attrogy 250 mg filmom obalené tablety
diflunisal

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tableta obsahuje 250 mg diflunisalu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

žltá FCF (E 110)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

100 tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Perorálne použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Ďalšie informácie sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Purpose Pharma International AB
114 46 Štokholm
Švédsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/25/1929/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Attrogy [len na vonkajšom obale]

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Attrogy 250 mg filmom obalené tablety diflunisal

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Attrogy a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Attrogy
3. Ako používať Attrogy
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Attrogy
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Attrogy a na čo sa používa

Attrogy obsahuje liečivo diflunisal.

Attrogy sa používa v prípade:

- dospelých na liečbu dedičnej transtyreínovej amyloidózy v 1. štádiu s polyneuropatiou, dedičného ochorenia, pri ktorom sa vlákna nazývané amyloidné fibrily hromadia v tkanivách rôznych častí tela vrátane tých, ktoré sa nachádzajú okolo nervov. V 1. štádiu sa u ľudí vyskytnú príznaky, ako je mravčenie, necitlivosť alebo slabosť, najmä v nohách alebo chodidlách;
- dospelých na liečbu dedičnej transtyreínovej amyloidózy v 2. štádiu s polyneuropatiou, dedičného ochorenia, pri ktorom sa vlákna nazývané amyloidné fibrily hromadia v tkanivách rôznych častí tela vrátane tých, ktoré sa nachádzajú okolo nervov. V 2. štádiu sa u ľudí môže vyskytnúť závažnejšie bodanie, znecitlivenie alebo slabosť na rukách a v chodidlách, v dôsledku čoho sa im ťažšie chodí alebo vykonávajú každodenné úlohy.

U pacientov s dedičnou transtyreínovou amyloidózou je proteín nazývaný transtyreín chybný a ľahko sa rozkladá. Rozložený proteín tvorí fibróznú látku známu ako amyloidné fibrily, ktorá sa hromadí v tkanivách a orgánoch v celom tele, čo im bráni normálne fungovať.

Attrogy stabilizuje transtyreín tak, že sa k nemu naviaže, aby bol stabilný a aby sa už nerozkladal. To bráni tomu, aby časti abnormálneho proteínu tvorili škodlivé amyloidné fibrily.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Attrogy

Nepoužívajte liek Attrogy

- ak ste alergický na diflunisal alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak ste v minulosti mali príznaky ako akútna astma, vyrážka, výtok z nosa alebo opuch kože po užití liekov obsahujúcich kyselinu acetylsalicylovú (látka prítomná v mnohých liekoch, ktoré sa

používajú na zmiernenie bolesti a zníženie horúčky) alebo nesteroidných protizápalových liekov (NSAID) (napr. ibuprofén, naproxén, diklofenak, celekoxib) používaných na horúčku, bolesť a zápal.

- ak máte krvácanie v žalúdku alebo črevách,
- ak máte zlyhanie srdca,
- ak máte závažné problémy s obličkami,
- ak máte závažné problémy s pečeňou,
- ak ste v treťom trimestri tehotenstva,
- ak dojčíte.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Attrogy, obráťte sa na svojho lekára,

- ak užívate lieky NSAID (napr. ibuprofén, naproxén, diklofenak alebo celekoxib), najmä ak máte viac ako 65 rokov, pred užitím tohto lieku sa poraďte so svojim lekárom,
- ak máte alebo ste mali vredy v žalúdku alebo črevách,
- ak ste mali v minulosti problémy so srdcom alebo krvným obehom, napríklad vysoký krvný tlak, ak srdce nepumpuje krv tak, ako by malo spôsobiť dýchavičnosť, únavu a opuch členkov, ochorenie srdca zapríčinené zúžením alebo zablokovaním krvných ciev, ktoré zásobujú srdcový sval, znížený prietok krvi v tepnách nôh a rúk, ochorenie krvných ciev zásobujúcich mozog,
- ak máte zvýšenú hladinu lipidov (napr. cholesterolu) v krvi, ak fajčíte a/alebo ak máte druh elektrickej abnormality srdca, ktorá sa nazýva syndróm dlhého QT intervalu,
- ak vaše obličky majú zníženú funkciu alebo ak máte cukrovku, pretože existuje riziko vzniku problémov s obličkami v prípade dehydratácie. Z rovnakého dôvodu sa pred použitím poraďte s lekárom, ak ste nekonzumovali tekutiny alebo ste stratili tekutinu v dôsledku neustáleho vracania alebo hnačky.
- ak máte zníženú funkciu srdca alebo pečene alebo ak máte abnormálne výsledky testov funkcie pečene, ak máte problémy s krvnými zrazeninami alebo ak užívate lieky na riedenie krvi,
- ak máte príznaky alebo symptómy infekcie,
- ak máte problémy s očami alebo ak sa u vás objavia nové problémy s očami, pretože sa odporúča, aby ste si nechali skontrolovať oči,
- ak máte alebo ste v minulosti mali astmu alebo problémy s dýchaním.

Deti a dospelávajúci

Attrogy nie je určený na použitie u detí alebo dospelávajúcich mladších ako 18 rokov, pretože nemajú príznaky dedičnej transtyretínovej amyloidózy.

Iné lieky a Attrogy

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Je to obzvlášť dôležité, ak užívate niektorý z týchto liekov:

- antacidá obsahujúce hydroxid hlinitý (používané na pálenie záhy). Ak užívate antacidy, dodržiavajte dvojhodinový interval medzi užívaním lieku Attrogy a užívaním antacidových liekov,
- acetazolamid (používaný na glaukóm),
- metotrexát (používaný na liečbu nádorového ochorenia a reumatizmu),
- warfarín a iné perorálne antikoagulačné a antitrombocytové lieky (používané na prevenciu krvných zrazenín),
- kyselina acetylsalicylová (látka prítomná v mnohých liekoch, ktoré sa používajú na zmiernenie bolesti a zníženie horúčky),
- indometacín a iné lieky NSAID (používané na zmiernenie horúčky, bolesti a zápalu),
- cyklosporín a takrolimus (používané na prevenciu odvrhnutia transplantovaných orgánov),
- lieky používané na vysoký krvný tlak alebo arytmiu,
- diuretiká, napr. hydrochlórtiazid, furosemid, amilorid (používané na zadržiavanie tekutín),
- lítium (používané pri bipolárnej poruche),

- kortikosteroidy (používané na liečbu zápalu),
- selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu, bežne známe ako SSRI (používané na depresiu).

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tehotenstvo

Počas prvých 6 mesiacov tehotenstva nesmiete užívať Attrogy, pokiaľ to nie je absolútne nevyhnutné a pokiaľ to neodporučí váš lekár. **Nepoužívajte** Attrogy, ak ste v posledných troch mesiacoch tehotenstva.

Tento liek môže poškodiť vaše nenarodené dieťa alebo spôsobiť problémy pri pôrode. Môže spôsobiť problémy s obličkami a srdcom u nenarodeného dieťaťa. Môže to ovplyvniť vás a náchylnosť vášho dieťaťa na krvácanie a môže oddialiť alebo predĺžiť pôrod.

Ak tento liek užívate viac ako niekoľko dní od 20. týždňa tehotenstva, lekár odporučí ďalšie monitorovanie. Je to preto, že Attrogy môže u vášho nenarodeného dieťaťa spôsobiť problémy s obličkami, čo môže viesť k nízkej hladine plodovej vody obklopujúcej dieťa v maternici (oligohydramnion) alebo môže zúžiť krvnú cievu (ductus arteriosus) v srdci dieťaťa. Tento liek musíte prestať užívať pred 28. týždňom tehotenstva.

Dojčenie

Ak dojčíte, neužívajte Attrogy. Liečivo lieku Attrogy, diflunisal, prechádza do ľudského materského mlieka.

Fertilita

Užívaním Attrogy sa môže znížiť plodnosť u žien a neodporúča sa u žien, ktoré sa snažia otehotnieť.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že tento liek ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Attrogy obsahuje žltú FCF (E 110)

Môže spôsobiť alergické reakcie.

Attrogy obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Attrogy

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára.

Odporúčaná dávka je jedna 250 mg tableta užívaná dvakrát denne.

Odporúča sa, aby ste tablety prehltli celé. Vzhľadom na potenciálnu horkú chuť sa tablety neodporúča rozdrviť alebo žuvať. Tablety sa podľa možnosti nemajú užívať spolu s jedlom, aby sa znížilo riziko vedľajších účinkov na žalúdok a črevá. Ak užívate antacidá, počkajte 2 hodiny pred užitím tabliet lieku Attrogy.

Ak užijete viac lieku Attrogy, ako máte

Ihneď sa obráťte na lekára alebo lekárnika a požiadajte o radu.

Ak zabudnete užiť Attrogy

Ak ste vynechali dávku, počkajte, kým nastane čas na užitie ďalšej dávky. Potom tabletu užite ako zvyčajne.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú tabletu.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Závažné vedľajšie účinky

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z týchto vedľajších účinkov, prestaňte užívať Attrogy a ihneď kontaktujte svojho lekára.

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- opuch tváre, pier, jazyka, hrdla, ramena alebo nôh. Môže ísť o príznaky angioedému (náhly opuch, ktorý je často spôsobený alergickou reakciou).
- rozsiahla závažná vyrážka s odlupujúcou sa kožou, ktorá môže byť sprevádzaná horúčkou, príznakmi podobnými chrípke, pľuzgiermi v ústach, očiach a/alebo pohlavných orgánoch. Môžu to byť príznaky život ohrozujúcej reakcie známej ako Stevens-Johnsonov syndróm.

Časté (môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb**):

- príznaky intestinálneho krvácania, ako je vylučovanie krvi v stolici (stolica/pohyby), čierna stolica, vracanie krvi alebo tmavých častíc, ktoré vyzerajú ako kávový usadenina.

Ďalšie vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- zažívacie ťažkosti alebo pálenie záhy (dyspepsia),

Časté (môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb**):

- vírusová infekcia žalúdka,
- bolesť žalúdka a čreva (gastrointestinálna bolesť),
- hnačka,
- pocit nevoľnosti (nauzea),
- vracanie,
- zápcha,
- plyn (flatulencia),
- trhlina (perforácia) v žalúdku alebo črevách,
- krvácanie do žalúdka alebo čriev,
- spätný tok obsahu žalúdočnej kyseliny do trubice spájajúcej ústa so žalúdkom (choroba gastroezofágového refluxu),
- pocit sýtosti po konzumácii malého množstva jedla (predčasný pocit nasýtenosti),
- bolesť hlavy,
- závrat,
- vysoký očný tlak (okulárna hypertenzia),
- problémy so spánkom (nespavosť),
- únava (vyčerpanosť),
- pocit ospalosti (somnolencia),
- vyrážka,
- potenie,
- zvonenie v ušiach (tinnitus),

- zlyhanie obličiek,
- zlyhanie srdca,
- bolesť v hrudníku,
- zápal kože (dermatitída),
- začervenanie kože (erytém),
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- zadržiavanie tekutín (edém),
- zníženie percentuálneho podielu červených krviniek (znížený hematokrit),
- skrytá krv v stolici (pozitívny test na okultné krvácanie),
- abnormálne vysoká hladina bielkovín v moči (proteinúria).

Menej časté (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- náhla závažná alergická reakcia s nadmernou kontrakciou svalov dýchacích ciest, ktorá spôsobuje ťažkosti pri dýchaní (akútna anafylaktická reakcia s bronchospazmom),
- zadržiavanie tekutín v okolí srdca (angioedém),
- horúčka, zimnica, bolesť svalov alebo kĺbov, abnormálne testy funkcie pečene alebo obličiek, abnormálne krvné testy, kožné vyrážky alebo zožltnutie kože (syndróm precitlivenosti),
- vred v žalúdku alebo tenkom čreve (peptický vred),
- nechutenstvo,
- zápal výstelky žalúdka (gastritída),
- vracanie krvi (hemateméza),
- zápal malých krvných ciev v dôsledku alergických reakcií (hypersenzitívna vaskulitída),
- život ohrožujúca reakcia s účinkami podobnými chrípke a pľuzgiermi na koži, ústach, očiach a genitáliách (toxická epidermálna nekrolýza),
- kožná reakcia, ktorá spôsobuje červené škvrny alebo flaky na pokožke, ktoré môžu vyzerat ako terč alebo „stred terča“ s tmavočerveným stredom, okolo ktorého sa nachádzajú svetločervené kruhy (multiformný erytém),
- závažné kožné ochorenie, ktoré spôsobuje rozsiahle olupovanie vrchnej vrstvy kože s horúčkou (exfoliatívna dermatitída), zápalom úst a pier (ulcerózna stomatitída),
- zápal ústnej sliznice (stomatitída),
- citlivosť na svetlo (fotosenzitivita),
- svrbenie (pruritus),
- suchosť vlhkých povrchov tela, ako je ústna sliznica (mukózna membrána),
- zápal okolo obličkových kanálikov (intersticiálna nefritída),
- zožltnutie kože a očí (žltáčka), niekedy v kombinácii s horúčkou,
- znížený prietok žlče z pečene v dôsledku zablokovania (cholestáza),
- abnormálna funkcia pečene,
- zápal pečene (hepatitída),
- zhoršenie zápalu hrubého čreva (exacerbácia kolitídy),
- zhoršenie Crohnovej choroby,
- pocit mravčenia alebo pichania v koži, žihľavka (urtikária),
- bolestivé močenie (dyzúria),
- problémy s obličkami (porucha funkcie obličiek),
- kombinácia príznakov zahŕňajúcich opuch, vysoký krvný tlak a znížené množstvo moču v dôsledku zápalu filtračných jednotiek v obličkách (nefritický syndróm),
- krv v moči (hematúria),
- čierna dechtovitá stolica (meléna),
- pocit slabosti (asténia),
- palpitácie
- strata vedomia (synkopa),
- pocit točenia (vertigo),
- omámenosť,
- dýchavičnosť (dyspnoe),
- pocit nervozity,

- depresia,
- halucinácie,
- zmätenosť,
- dočasné poruchy zraku vrátane rozmazaného videnia,
- svalové kŕče,
- mravčenie (paraestézia),
- nízka hladina krvných doštičiek, zložiek krvi, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi (trombocytopenia),
- nízka hladina neutrofilov, druhu bielych krviniek (neutropénia),
- veľmi nízke hladiny typu bielych krviniek nazývaných granulocyty, ktoré sú dôležité pre boj proti infekcii (agranulocytóza),
- kostná dreň zastavuje tvorbu nových krvných buniek (aplastická anémia),
- nadmerný rozpad červených krviniek (hemolytická anémia).

Veľmi zriedkavé (môžu postihovať **menej ako 1 z 10 000** osôb)

- výtok z nosa (rinitída),
- astma,
- zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (transamináz) na základe krvných testov,
- zápal malých krvných ciev v dôsledku alergie (alergická vaskulitída).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v **Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Attrogy

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v uvedenom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Attrogy obsahuje

- Liečivo je diflunisal. 1 tableta obsahuje 250 mg diflunisalu.
 - Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza (E460), predželatínovaný škrob (E1422), sodná soľ kroskarmelózy (E468), oxid kremičitý, hydrofóbny koloidný (E551), stearát horečnatý, hydroxypropylmetylcelulóza (E464), makrogol 3350 (E1521), oxid titaničitý (E171), žltá FCF (E110), čistená voda.
- Tento liek obsahuje žltú FCF (E 110), pozri časť 2.

Ako vyzerá Attrogy a obsah balenia

Tento liek je svetlooranžová bikonvexná filmom obalená tableta v plastovej fľaši s plastovým skrutkovacím uzáverom. Liek je dostupný v baleniach obsahujúcich 100 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Purpose Pharma International AB

Grev Turegatan 13b

114 46 Štokholm

Švédsko

e-mail: regulatory@purposepharma.com

Výrobca

SkyePharma Production S.A.S

Zone Industrielle Chesnes Ouest

55 Rue Du Montmurier

38070 Saint-Quentin-Fallavier

Francúzsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v MM/RRRR.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.