

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Attrogy 250 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 250 mg diflunisala.

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

Ena tableta vsebuje 60 mikrogramov barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Svetlo oranžna bikonveksna obložena tableta, ki ima obliko kapsule, z vtisnjeno oznako „D250“ na eni strani in brez oznake na drugi strani. Tableta je široka 6,35 mm in dolga 14,29 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Attrogy je indicirano za zdravljenje dedne transtiretinske amiloidoze (hATTR – hereditary transthyretin-mediated amyloidosis) pri odraslih bolnikih s polinevropatijo 1. ali 2. stopnje.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek diflunisala je ena 250-miligramska tableta dvakrat na dan. Tablete je najbolje jemati s hrano, da se zmanjša tveganje za gastrointestinalne neželene učinke (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Starejše osebe

Diflunisal je treba uporabljati previdno pri starejših bolnikih, ki so bolj dovzetni za neželene učinke. Pri starejših bolnikih (≥ 65 let) brez hude ledvične ali jetrne insuficience odmerka ni treba prilagajati (glejte spodaj ter poglavji 4.3 in 4.4). Zdravljenje je treba redno preverjati in ga ukiniti, če ni opaziti nobene koristi ali če pride do intolerance.

Okvara ledvic

Ker se diflunisal in njegovi glavni presnovki izločajo predvsem skozi ledvice, se njegov razpolovni čas pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic podaljša. Diflunisal je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($GFR \leq 30$ ml/min) (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerkov ni treba prilagajati.

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (razred A ali B po Child-Pughovi lestvici) odmerka ni treba prilagajati. Diflunisal je kontraindiciran pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici; glejte poglavje 4.3).

Pediatrična populacija

Diflunisal ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo dedne transtiretinske amiloidoze.

Način uporabe

Priporočljivo je, da se tablete zaradi grenkega okusa pogoltnejo cele in se ne zdrobijo ali žvečijo. Bolniki, ki jemljejo antacide, morajo diflunisal in antacide vzeti v presledku 2 ur.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Predhodni akutni astmatični napadi, urtikarija, rinitis ali angioedem, ki jih sprožijo acetilsalicilna kislina ali druga nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), zaradi tveganja za navzkrižno reakcijo.

Aktivna krvavitev iz prebavil.

Hudo srčno popuščanje (glejte poglavje 4.4).

Huda okvara ledvic ($GFR \leq 30$ ml/min) (glejte poglavje 4.4).

Huda okvara jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici; glejte poglavje 4.4).

Uporaba v tretjem trimesečju nosečnosti in pri doječih materah (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri bolnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z NSAID, kot je diflunisal, je treba izvajati redne zdravniške preglede za spremljanje neželenih učinkov. Starejši bolniki so še posebno občutljivi za neželene učinke NSAID, zlasti gastrointestinalne krvavitve in perforacije, ki so lahko usodne. Dolgotrajna uporaba NSAID pri teh bolnikih ni priporočljiva. Kadar je potrebno dolgotrajno zdravljenje, je treba bolnike redno spremljati.

Sočasni uporabi NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Gastrointestinalni učinki

Pri bolnikih, ki imajo anamnezo gastrointestinalnih krvavitev ali razjed, je treba diflunisal uporabljati previdno. Pri bolnikih z aktivnimi peptičnimi ulkusi se lahko zdravljenje začne le, če morebitne koristi zdravljenja odtehtajo morebitna tveganja neželenih učinkov.

Pri vseh NSAID so kadar koli med zdravljenjem poročali o gastrointestinalnih krvavitvah, razjedah ali perforacijah, ki so lahko smrtno, z opozorilnimi simptomi ali predhodno anamnezo hudih gastrointestinalnih dogodkov ali brez njih. Pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za gastrointestinalne neželene učinke, je treba razmisliti o pozornem spremljanju in standardni profilaktični oskrbi, kot so zaviralci protonske črpalke, da se zmanjša tveganje za gastrointestinalne učinke, ki jih povzročajo NSAID.

Če se pojavijo gastrointestinalne krvavitve ali razjede, je treba zdravljenje ukiniti.

Učinki na ledvice

Pri bolnikih, ki so prejeli diflunisal, so poročali o akutnem intersticijskem nefritisu s hematurijo, proteinurijo in občasno nefrotskim sindromom.

Pri bolnikih z zmanjšanim pretokom krvi v ledvicah, pri katerih imajo ledvični prostaglandini pomembno vlogo pri vzdrževanju perfuzije ledvic, lahko uporaba NSAID povzroči očitno odpoved ledvic. Bolniki z največjim tveganjem za pojav tega neželenega učinka so tisti z motenim delovanjem ledvic ali jeter, sladkorno boleznijo, visoko starostjo, zmanjšanjem zunajceličnega volumna, kongestivnim srčnim popuščanjem, sepso ali sočasno uporabo katerega koli nefrotoksičnega zdravila. NSAID je treba uporabljati previdno, delovanje ledvic pa je treba spremljati pri vseh bolnikih, ki imajo blago ali zmerno zmanjšano ledvično rezervo. Po prekinitvi zdravljenja z NSAID se stanje običajno povrne v stanje pred zdravljenjem. Ker diflunisala niso raziskali pri bolnikih z ATTR s hudo okvaro ledvic ali končno odpovedjo ledvic, se pri teh bolnikih ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3).

Ker se diflunisal in njegovi glavni konjugirani presnovki izločajo predvsem skozi ledvice, je treba bolnike s hujšo okvaro delovanja ledvic skrbno spremljati.

Kardiovaskularni in cerebrovaskularni učinki

Pri bolnikih z anamnezo hipertenzije in/ali blagega do zmerne kongestivnega srčnega popuščanja je potrebno ustrezno spremljanje in svetovanje, saj so v povezavi z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili poročali o zastajanju tekočine in edemu.

Podatki iz kliničnih preizkušanj in epidemiološki podatki kažejo na to, da je uporaba nekaterih NSAID (zlasti pri velikih odmerkih in dolgoročnem zdravljenju) povezana z rahlo povečanim tveganjem za arterijske trombotične zaplete (kot sta miokardni infarkt ali možganska kap). Podatkov, ki bi izključili tovrstno tveganje za diflunisal, ni dovolj.

Bolnike z nenadzorovano hipertenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem, ugotovljeno ishemično boleznijo srca, periferno arterijsko boleznijo in/ali cerebrovaskularno boleznijo se sme z diflunisalom zdraviti le po temeljitem premisleku. Podobna previdnost je potrebna pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za kardiovaskularne bolezni (npr. hipertenzijo, hiperlipidemijo, sladkorno boleznijo, kajenjem, podaljšanim intervalom QTc).

Okužbe

Diflunisal je treba ob prisotnosti obstoječe okužbe uporabljati še posebno previdno, saj lahko prikrije običajne znake in simptome okužbe.

Delovanje trombocitov

Diflunisal je zaviralec delovanja trombocitov. Bolnike, ki jemljejo diflunisal in na katere lahko negativno vplivajo spremembe delovanja trombocitov, denimo tiste z motnjami koagulacije ali tiste, ki jemljejo antikoagulate, je treba skrbno spremljati.

Učinki na oči

Zaradi poročil o neželenih učinkih NSAID na oči, navedenih v poglavju 4.8, je priporočljivo, da se pri bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem z diflunisalom pojavijo težave z očmi, opravi oftalmološke ocene.

Poslabšanje bolezni dihal zaradi NSAID

Pri bolnikih z bronhialno astmo ali anamnezo bronhialne astme je pri uporabi diflunisala potrebna previdnost. Poročali so, da NSAID pri nekaterih bolnikih sprožijo bronhospazem.

Učinki na jetra

Bolnike, ki imajo znake ali simptome, ki kažejo na bolezen jeter ali pri katerih so se pojavili nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter, je treba pregledati glede morebitnih hujših učinkov zdravila na delovanje jeter. Če nenormalni izvidi preiskav delovanja jeter ne izginejo ali se poslabšajo, če se pojavijo znaki ali simptomi boleznj jeter ali če se pojavijo sistemski znaki, kot je eozinofilija ali izpuščaj, je treba zdravljenje z diflunisalom ukiniti.

Pomožne snovi

Zdravilo Attrogy vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijske reakcije.

Ena tableta tega zdravila vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg), kar v bistvu pomeni, da je „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Izogibati se je treba naslednjim kombinacijam z diflunisalom:

Acetazolamid

Poročani primeri pri sočasni uporabi acetazolamida in derivatov salicilne kisline kažejo na povečano tveganje za presnovno acidozo. Eksperimentalne študije kažejo, da derivati salicilne kisline, kot je diflunisal, povečajo prosto farmakološko aktivno koncentracijo acetazolamida.

Antikoagulant

NSAID zavirajo agregacijo trombocitov in dokazano podaljšujejo čas krvavitve pri nekaterih bolnikih. Bolnike, ki prejemajo diflunisal in imajo že obstoječe motnje strjevanja krvi ali se sočasno zdravijo z antikoagulant, je treba skrbno spremljati. To velja za vsa zdravljenja z antikoagulant, vključno z antagonisti vitamina K (npr. varfarinom), heparini in peroralnimi antikoagulant z neposrednim delovanjem (npr. rivaroksabanom). Morda bo treba odmerek peroralnih antikoagulantov prilagoditi.

Indometacin

Diflunisal zmanjša ledvični očistek in glukuronidacijo indometacina, kar povzroči znatno zvišanje njegovih ravni v plazmi.

Metotreksat

Diflunisal lahko povzroči motnjo delovanja ledvic, zaradi česar se zmanjša izločanje metotreksata. Prav tako lahko ovira prenašalce zdravil, odgovorne za izločanje metotreksata (npr. OAT1 in OAT3).

Druga NSAID in acetilsalicilna kislina

Zaradi povečane možnosti gastrointestinalne toksičnosti sočasna uporaba diflunisala in drugih NSAID (vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2) ni priporočljiva.

Kortikosteroidi

Tveganje za gastrointestinalne krvavitve in razjede, povezane z NSAID, se ob sočasni uporabi s kortikosteroidi poveča.

Takrolimus

Pri dajanju NSAID v kombinaciji s takrolimusom lahko pride do povečanega tveganja za nefrotoksičnost.

Antitrombotiki in selektivni zaviralci privzema serotonina (SSRI)

Pri sočasni uporabi z NSAID obstaja povečano tveganje za gastrointestinalne krvavitve.

Kombinacije, pri katerih je potrebna posebna previdnost ali prilagoditev odmerka:

Antacidi

Sočasna uporaba aluminijevega hidroksida zmanjša absorpcijo diflunisala. Zdravili je treba vzeti v presledku 2 ur.

Ciklosporin

Dajanje NSAID sočasno s ciklosporinom je povezano s povečanjem toksičnosti, ki jo povzroča ciklosporin, verjetno zaradi zmanjšane sinteze ledvičnega prostaciklina. NSAID je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki jemljejo ciklosporin, delovanje ledvic pa je treba skrbno spremljati.

Antihipertenzivi

Antihipertenzivni učinki nekaterih antihipertenzivov, vključno z zaviralci angiotenzinske konvertaze, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in diuretiki, se lahko ob sočasni uporabi z NSAID zmanjšajo. Zato je potrebna previdnost pri razmisleku o dodajanju NSAID k režimu zdravljenja bolnika, ki jemlje antihipertenzive.

Srčni glikozidi

Pri sočasni uporabi acetilsalicilne kisline, indometacina in drugih NSAID so poročali o povečanju koncentracije digoksina v serumu. Zato je treba ob uvedbi ali ukinitvi sočasnega zdravljenja z digoksinom in NSAID natančno spremljati koncentracije digoksina v serumu.

Diuretiki

NSAID lahko zmanjšajo učinek diuretikov. Diuretiki lahko povečajo tveganje za nefrotoksičnost NSAID.

Litij

Sočasna uporaba indometacina in litija je povzročila klinično pomembno zvišanje ravni litija v plazmi ter zmanjšanje očistka litija v ledvicah pri psihiatričnih bolnikih in zdravih preiskovancih s koncentracijami litija v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja. Ta učinek je bil pripisan zaviranju sinteze prostaglandina, obstaja pa tudi možnost podobnega učinka z drugimi NSAID. Zato je treba ob sočasni uporabi NSAID in litija bolnika skrbno opazovati glede morebitnih znakov toksičnosti litija. Poleg tega je treba na začetku tovrstnega kombiniranega zdravljenja povečati pogostost spremljanja koncentracij litija v serumu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba diflunisala povzroči oligohidramnijo, ki je posledica motenega delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po prekinitvi zdravljenja. Poleg tega so po zdravljenju v drugem trimesečju nosečnosti poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, pri čemer je v večini primerov ta izzvenela po ukinitvi zdravljenja. V prvem in drugem trimesečju nosečnosti se zato diflunisal ne sme dajati, razen če je to nujno potrebno. Če je zdravljenje z diflunisalom potrebno, je v obdobju od 20. tedna do tretjega trimesečja nosečnosti (28. tedna) potrebno prenatalno spremljanje glede oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa, kasneje je diflunisal kontraindiciran. Če se odkrije oligohidramnijo ali konstrikcija arterioznega duktusa, je treba zdravljenje z diflunisalom ukiniti.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov izpostavijo plod:

- kardiopulmonalni toksičnosti (prezgodnja konstrikcija/zaprta arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija);
- motnji delovanja ledvic (glejte zgoraj);

mater in novorojenčka ob koncu nosečnosti pa:

- morebitnemu podaljšanju časa krvavitve, tj. protiagregacijskemu učinku, ki se lahko pojavi tudi pri zelo majhnih odmerkih;
- zaviranju krčenja maternice s posledičnim zapoznelim ali podaljšanim porodom.

Zato je diflunisal v tretjem trimesečju nosečnosti kontraindiciran (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Diflunisal se v materino mleko izloča v tolikšni meri, da so verjetni učinki na dojene novorojenčke/otroke. Uporaba diflunisala je med dojenjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Uporaba diflunisala lahko zmanjša plodnost pri ženskah, zato ga ni priporočljivo uporabljati pri ženskah, ki skušajo zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave z zanositvijo ali opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je treba razmisliti o prenehanju uporabe diflunisala.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Diflunisal nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši in najpomembnejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi diflunisala, so gastrointestinalni.

Seznam neželenih učinkov

V nadaljevanju so neželeni učinki navedeni v skladu s klasifikacijo organskih sistemov po MedDRA in kategorijah pogostnosti po standardnem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica1: Seznam neželenih učinkov

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki
Infekcijske in parazitske bolezni		virusni gastroenteritis		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija, nevtropenija, agranulocitoza, aplastična anemija, hemolitična anemija	
Bolezni imunskega sistema			akutna anafilaktična reakcija z bronhospazmom, angioedem, preobčutljivostni vaskulitis, sindrom preobčutljivosti	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki
Psihiatrične motnje			depresija, halucinacije, živčnost, zmedenost	
Bolezni živčevja		glavobol, omotica, somnolenca, nespečnost	vrtočlatica, omotičnost, parestezije	
Očesne bolezni		očesna hipertenzija	prehodne motnje vida, vključno z zamegljenim vidom	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		tinitus		
Srčne bolezni		srčno popuščanje	palpitacije, sinkopa	
Žilne bolezni		hipertenzija		alergijski vaskulitis
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			dispneja	rinitis, astma
Bolezni prebavil	dispepsija	gastrointestinalna bolečina, driska, navzea, bruhanje, zaprtost, flatulenca, gastrointestinalne perforacije in krvavitve, gastroezofagealna refluksna bolezen	peptični ulkus, anoreksija, gastritis, hematemeza, melena, ulcerozni stomatitis, poslabšanje kolitisa in Crohnove bolezni	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			zlatenica, včasih z zvišano telesno temperaturo, holestaza, nenormalno delovanje jeter, hepatitis	zvišane vrednosti transaminaz
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj, znojenje, dermatitis, eritem	pruritus, suhost sluznic, stomatitis, preobčutljivost na svetlobo, urtikarija, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, ekfoliativni dermatitis	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			mišični krči	
Bolezni sečil		ledvična odpoved, proteinurija	disurija, okvara ledvic, intersticijski nefritis, hematurija, nefrotski sindrom	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, edem, periferni edem, bolečina v prsnem košu, zgodnja sitost,	astenija, izguba apetita	

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Zelo redki
Preiskave		pozitivni izvid testa na prikrito kri v blatu, znižane vrednosti hematokrita		

Pri nekaj bolnikih, zdravljenih z diflunisalom, so poročali o očitnem sindromu preobčutljivosti. Ta sindrom se kaže z naslednjimi simptomi: zvišana telesna temperatura, mrzlica, kožne reakcije različne resnosti, spremembe delovanja jeter, zlatenica, levkopenija, trombocitopenija, eozinofilija, diseminirana intravaskularna koagulacija, ledvična okvara, adenitis, artralgijska, mialgijska, artritis, anoreksija, dezorientiranost.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Najpogostejši znaki in simptomi, opaženi pri prevelikem odmerjanju, so zaspanost, omotica, bruhanje, navzea, bolečine v epigastrični regiji, gastrointestinalne krvavitve, driska, hiperventilacija, tahikardija, znojenje, tinitus, dezorientiranost, stupor, vznemirjenost in koma. Poročali so tudi o zmanjšanem izločanju urina in srčnem zastoju. Najmanjši odmerek samo diflunisala, pri katerem so poročali o smrtnem izidu, je bil 15 g. Poročali so tudi o smrti zaradi prevelikega odmerka več različnih zdravil, ki so vsebovala 7,5 g diflunisala.

V primeru nedavnega prevelikega odmerjanja je treba želodec izprazniti s sprožitvijo bruhanja ali izpiranjem želodca. Bolnika je treba skrbno opazovati in mu nuditi simptomatsko in podporno zdravljenje.

Da bi olajšali izločanje zdravila z urinom, poskušajte ohraniti delovanje ledvic. Zaradi visoke stopnje vezave na beljakovine se hemodializa ne priporoča. Spremljajte delovanje ledvic in jeter ter klinično stanje bolnika. Konvulzije je treba zdraviti z antiepileptiki.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Salicilna kislina in njeni derivati.
Oznaka ATC: NO2BA11

Mehanizem delovanja

Diflunisal je močan stabilizator tetramernega transtiretina (TTR), ki učinkovito stabilizira tetramer pred disociacijo na monomere TTR, ki so odgovorni za patologijo amiloidoze.

Klinična učinkovitost in varnost

Metodologija

Učinkovitost in varnost diflunisala so raziskovali v mednarodnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju. N = 130 bolnikov je bilo randomiziranih v razmerju 1 : 1, da so dve leti prejeli 250 mg diflunisala dvakrat na dan (N = 64) ali ustrezni placebo (N = 66).

Bolniki so bili stari od 18 do 75 let in so imeli z biopsijo dokazano odlaganje amiloida, genopozitivnost mutacij TTR, klinične znake periferne ali avtonomne nevropatije ter so bili redno več kot 50 % budnosti nevezani na posteljo ali stol (stanje zmogljivosti po ECOG < 3). Izključitve so vključevale alternativne vzroke za senzomotorično polinevropatijo, omejeno pričakovano stopnjo preživetja (< 2 leti), predhodno presaditev jeter, hudo kongestivno srčno popuščanje (razred IV po NYHA), ledvično insuficienco (ocenjeni očistek kreatinina < 30 ml/min) in trenutno antikoagulacijo. Porazdelitev mutacij pri bolnikih v študiji je bila V30M (n = 71), L58H (n = 15), T60A (n = 15), S50R (n = 4), F64L (n = 4), D38A, S77Y, E89Q in V122I (n = 2 za vsako), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S in I107F (n = 1 za vsako).

Primarni opazovani dogodek, razliko v napredovanju polinevropatije med zdravljenjem, so merili s pomočjo lestvice poslabšanja nevropatije in preiskav sedmih živcev (NIS+7 – Neuropathy Impairment Score plus 7 nerve tests). Rezultati ocene NIS+7 segajo od 0 (brez nevroloških pomanjkljivosti) do 270 točk (ni zaznavne funkcije perifernega živca).

Rezultati

Povprečna starost bolnikov je bila 60, 2 leta, povprečna ocena NIS+7 pa je bila 55,3 enote ob izhodišču. 66,9 % bolnikov je bilo moških, 78,5 % pa je bilo belcev. 122 od 130 bolnikov (93,8 %) je imelo družinsko amiloidno polinevropatijo 1. ali 2. stopnje.

Izhodiščne značilnosti, genotipizacija TTR in stopnje polinevropatije so bile v zdravljenih skupinah podobne. Skoraj tretjina (30,8 %) bolnikov je potrebovala podporo pri hoji, štirje bolniki v vsaki zdravljeni skupini pa so bili na invalidskem vozičku (3. stopnja družinske amiloidne polinevropatije). Merila izida se pri vključitvi v študijo niso statistično razlikovala med skupinama.

51,5 % bolnikov je jemanje študijskega zdravila prekinilo pred zaključkom dveletnega obdobja zdravljenja (42,2 % bolnikov, randomiziranih v skupino, ki je prejela diflunisal, in 60,6 % bolnikov, randomiziranih v skupino, ki je prejela placebo). Glavni razlogi za prekinitev sta bila napredovanje bolezni in ortotopična presaditev jeter. Analiza je pokazala, da se je stanje bolezni pred prekinitvijo občutno poslabšalo. Bolniki, ki so zdravilo prenehali jemati po 12 mesecih, so imeli znatno višjo 12-mesečno oceno NIS+7. Analiza populacije z namenom zdravljenja (ITT) je predstavljena v nadaljevanju:

Preglednica: 2 Rezultati longitudinalne analize pri populaciji ITT

Spremenljivka	Izhodiščna ocena		Povprečna razlika v 12. mesecu, od katere so odšteti podatki za placebo (95-odstotni IZ)	Povprečna razlika v 24. mesecu, od katere so odšteti podatki za placebo (95-odstotni IZ)
	Diflunisal	Placebo		
NIS+7 (primarni opazovani dogodek)	51,57	59,00	6,4 (1,2; 11,6) p = 0,017	18,0 (9,9; 26,2) p < 0,001

Rezultati so podani ne glede na spol, geografsko regijo in resnost bolezni ob začetku študije.

Večina bolnikov v študiji (77,7 %) je imela eno od treh najpogostejših različic TTR z mutacijo na enem mestu. Obstaja vsaj sto drugih možnih mutacij na enem mestu, povezanih z možnostjo povzročitve transtiretinske amiloidoze. Od teh jih je bilo v preskušanju zastopanih 19. Mehanizem delovanja diflunisala naj bi bil prenosljiv na vse različice TTR, rezultati preskušanja pa naj bi bili veljavni ne glede na osnovno mutacijo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Diflunisal se pri uporabi v terapevtskih odmerkih skoraj v celoti absorbira. Najvišje koncentracije v plazmi se pojavijo v 2 do 3 urah. Hrana vpliva na hitrost absorpcije diflunisala, ne pa tudi na obseg absorpcije.

Porazdelitev

Stopnja vezave na plazemske beljakovine je visoka; približno 98–99 % diflunisala v plazmi se veže na beljakovine.

Pri kliničnem odmerku 250 mg dvakrat na dan se koncentracije diflunisala v plazmi v stanju dinamičnega ravnovesja dosežejo po štirih do petih dneh, razpolovni čas izločanja diflunisala v plazmi pa je med osem in deset ur. Pri večjih ponovljenih odmerkih diflunisala dvakrat na dan se čas do koncentracije diflunisala v stanju dinamičnega ravnovesja in razpolovni čas izločanja iz plazme povečujeta sorazmerno z odmerkom.

Presnova

V človeški plazmi niso bili najdeni presnovki diflunisala. Diflunisal se večinoma presnavlja v jetrih, in sicer z encimi za konjugacijo 2. faze, njegovi konjugati pa so bili najdeni v urinu.

Izločanje

Pri ljudeh se diflunisal v glavnem presnovi do dveh glukuronidnih konjugatov in enega sulfatnega konjugata, ki so topni v vodi in se izločijo z urinom. Tudi diflunisal se v manjših količinah izloča z urinom, in sicer približno 5 % danega odmerka. Ni pričakovati, da bi na njegovo izločanje pomembno vplivali starost, telesna masa, spol in etnična pripadnost.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poleg podatkov, ki so že vključeni v druga poglavja tega povzetka glavnih značilnosti zdravila, predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Vendar je bila na podlagi odmerkov/odmerkov, enakovrednih odmerku za človeka, izpostavljenost pri ravni brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – no observed adverse effect levels) v različnih študijah le nekoliko večja ali celo manjša od izpostavljenosti pri bolnikih, ki so prejeli največji priporočeni odmerek pri ljudeh.

Reproduktivna in razvojna toksičnost

Pri diflunisalu niso bili ugotovljeni učinki na plodnost pri podganah, dokazano pa je bilo, da podaljša obdobje brejosti pri podganah. Pri miših, podganah in opicah *Cynomolgus* ni bila ugotovljena nobena razvojna toksičnost. Samo pri kuncih je prišlo do hude hemolitične anemije pri samicah, kar je povzročilo razvojne toksične učinke pri plodovih.

Toksičnost pri mladičih živali

Podatki kažejo, da je diflunisal bolj strupen za mladiče podgan in psov kot za odrasle živali.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

mikrokristalna celuloza (E460) (PH 101)
predgelirani škrob (E1422)
premreženi natrijev karmelozat (E468)
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551)
magnezijev stearat
hidroksipropilmetilceluloza (E464) 2910 E5/hipromeloza
makrogol 3350 (E1521).
titanov dioksid (E171)
barvilo sončno rumeno FCF (E110)
prečiščena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE) z za otroke varno navojno zaporko z zaščito pred poseganjem v zdravilo in tesnilno oblogo. Velikost pakiranja: 100 filmsko obloženih tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/25/1929/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI

ŠKATLA IN NALEPKA PLASTENKE

1. IME ZDRAVILA

Attrogy 250 mg filmsko obložene tablete
diflunisal

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena tableta vsebuje 250 mg diflunisala.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

sončno rumeno FCF (E110)

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

100 tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Zdravilo shranjujte v originalni ovojni za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Purpose Pharma International AB
114 46 Stockholm
Švedska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJ(A) ZA PROMET

EU/1/25/1929/0001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Attrogy [samo zunanja ovojnina]

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Attrogy 250 mg filmsko obložene tablete diflunisal

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Attrogy in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Attrogy
3. Kako uporabljati zdravilo Attrogy
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Attrogy
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Attrogy in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Attrogy vsebuje učinkovino diflunisal.

Zdravilo Attrogy se uporablja pri:

- odraslih za zdravljenje družinske transtiretinske amiloidoze 1. stopnje s polinevropatijo, dedno boleznijo, pri kateri se vlakna, imenovana amiloidni fibrili, kopičijo v tkivih po telesu, vključno okoli živcev. Pri 1. stopnji se pri ljudeh pojavijo simptomi, kot so mravljinčenje, odrevenelost ali šibkost, zlasti v nogah in stopalih;
- odraslih za zdravljenje družinske transtiretinske amiloidoze 2. stopnje s polinevropatijo, dedno boleznijo, pri kateri se vlakna, imenovana amiloidni fibrili, kopičijo v tkivih po telesu, vključno okoli živcev. Pri 2. stopnji se lahko pri ljudeh pojavijo hujše mravljinčenje, odrevenelost ali šibkost v rokah in stopalih, zaradi česar je težje hoditi ali opravljati vsakdanja opravila.

Pri bolnikih z družinsko transtiretinsko amiloidozo je beljakovina, imenovana transtiretin, okvarjena in se zlahka razgradi. Razgrajena beljakovina tvori vlaknasto snov, imenovano amiloidni fibrili, ki se kopičijo v tkivih in organih po telesu ter preprečujejo njihovo normalno delovanje.

Zdravilo Attrogy stabilizira transtiretin tako, da se veže nanj, zaradi česar postane stabilen in se ne razgrajuje več. To preprečuje, da bi delci nenormalnih beljakovin tvorili škodljive amiloidne fibrile.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Attrogy

Ne uporabljajte zdravila Attrogy

- če ste alergični na diflunisal ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste kdaj imeli simptome, kot so akutna astma, izpuščaj, izcedek iz nosu ali otekanje kože, potem ko ste vzeli zdravila, ki vsebujejo acetilsalicilno kislino (snov, ki je prisotna v mnogih zdravilih za lajšanje bolečine in zniževanje zvišane telesne temperature), ali nesteroidna

protivnetna zdravila (NSAID) (npr. ibuprofen, naproksen, diklofenak, celekoksib), ki se uporabljajo za zniževanje zvišane telesne temperature ter lajšanje bolečin in vnetja;

- če imate krvavitev v želodcu ali črevesju;
- če imate srčno popuščanje;
- če imate hude težave z ledvicami;
- če imate hude težave z jetri;
- če ste v 3. trimesečju nosečnosti;
- če dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Attrogy se posvetujte z zdravnikom:

- če jemljete NSAID (npr. ibuprofen, naproksen, diklofenak ali celekoksib), zlasti če ste starejši od 65 let, se morate pred jemanjem tega zdravila posvetovati z zdravnikom;
- če imate ali ste imeli razjede v želodcu ali črevesju;
- če ste v preteklosti imeli težave s srcem ali krvnim obtokom, kot je visok krvni tlak, če vaše srce ne črpa krvi tako, kot bi moralo, kar povzroča kratko sapo, utrujenost in otekanje gležnjev, bolezen srca, ki je posledica zoženja ali zapore krvnih žil, ki oskrbujejo srčno mišico, zmanjšan pretok krvi v arterijah nog in rok, bolezen krvnih žil, ki oskrbujejo možgane;
- če imate zvišane ravni lipidov (npr. holesterola) v krvi, če ste kadilec in/ali imate vrsto električne nepravilnosti srca, imenovano „sindrom podaljšanega intervala QT“;
- če imate oslajeno delovanje ledvic ali sladkorno bolezen, saj obstaja tveganje za razvoj težav z ledvicami, če dehidrirate. Iz istega razloga se pred uporabo posvetujte z zdravnikom, če niste pili tekočin ali ste jih izgubili zaradi stalnega bruhanja ali driske;
- če imate oslajeno delovanje srca ali jeter oziroma imate nenormalne izvide preiskav delovanja jeter;
- če imate težave s krvnimi strdki ali če jemljete zdravila, ki se uporabljajo za redčenje krvi;
- če imate znake ali simptome okužbe;
- če imate težave z očmi ali če imate kakršne koli nove težave z očmi, saj je priporočljivo, da opravljate redne preiskave oči;
- če imate ali ste predhodno imeli astmo ali težave z dihanjem.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Attrogy ni namenjeno za uporabo pri otrocih ali mladostnikih, mlajših od 18 let, saj ti nimajo simptomov družinske transtiretinske amiloidoze.

Druga zdravila in zdravilo Attrogy

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Zlasti je pomembno, če uporabljate katero koli od naslednjih zdravil:

- antacide, ki vsebujejo aluminijev hidroksid (uporablja se za ublažitev zgage). Če jemljete antacide, morate med jemanjem zdravila Attrogy in antacidov počakati 2 uri;
- acetazolamid (uporablja se za zdravljenje glavkoma);
- metotreksat (ki se uporablja za zdravljenje raka in revmatizma);
- varfarin in druge peroralne antikoagulate in antitrombotike (ki se uporabljajo za preprečevanje krvnih strdkov);
- acetilsalicilno kislino (snov, ki je prisotna v mnogih zdravilih za lajšanje bolečine in zniževanje zvišane telesne temperature);
- indometacin in druga NSAID (ki se uporabljajo za zniževanje zvišane telesne temperature ter lajšanje bolečine in vnetja);
- ciklosporin in takrolimus (uporabljata se za preprečevanje zavrnitve presajenih organov);
- zdravila, ki se uporabljajo za zniževanje visokega krvnega tlaka ali zdravljenje aritmije;
- diuretike, npr. hidroklorotiazid, furosemid, amilorid (ki se uporabljajo za zadrževanje tekočine);
- litij (uporablja se za zdravljenje bipolarni motnje);
- kortikosteroide (ki se uporabljajo za zdravljenje vnetja);

- selektivne zaviralce privzema serotonina, splošno znane kot SSRI (ki se uporabljajo za zdravljenje depresije).

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Nosečnost

Zdravila Attrogy ne smete jemati v prvih šestih mesecih nosečnosti, razen če je to nujno potrebno in vam je svetoval zdravnik. **Ne** jemljite zdravila Attrogy, če ste v zadnjem trimesečju nosečnosti.

Zdravilo lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku ali povzroči težave pri porodu. Pri nerojenem otroku lahko povzroči težave z ledvicami in srcem. Lahko vpliva na vas in otrokovo nagnjenost h krvavitvam ter povzroči, da bo porod potekal pozneje ali dlje, kot je bilo pričakovano.

Če to zdravilo jemljete več kot nekaj dni od 20. tedna nosečnosti dalje, vam bo zdravnik priporočil dodatno spremljanje. Zdravilo Attrogy lahko namreč povzroči težave z ledvicami pri nerojenem otroku, kar lahko privede do nizke ravni amnijske tekočine, ki obdaja otroka v maternici (oligohidramniji), ali do zoženja žile (arterioznega duktusa) v srcu otroka. Zdravilo morate prenehati jemati pred 28. tednom nosečnosti.

Dojenje

Ne uporabljajte zdravila Attrogy, če dojite. Učinkovina v zdravilu Attrogy, diflunisal, prehaja v materino mleko.

Plodnost

Uporaba diflunisala lahko zmanjša plodnost pri ženskah, zato ga ni priporočljivo uporabljati pri ženskah, ki skušajo zanositi.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi to zdravilo vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

Zdravilo Attrogy vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110).

Lahko povzroči alergijske reakcije.

Zdravilo Attrogy vsebuje natrij.

Ena tableta tega zdravila vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg), kar v bistvu pomeni, da je „brez natrija“.

3. Kako uporabljati zdravilo Attrogy

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Priporočeni odmerek je ena 250-miligramska tableta dvakrat na dan.

Priporočljivo je, da tablete pogoltnete cele. Zaradi možnega grenkega okusa tablet ni priporočljivo zdrobiti ali žvečiti. Najbolje jih je jemati skupaj s hrano, da se zmanjša tveganje neželenih učinkov na želodec in črevesje. Če jemljete antacide, počakajte dve uri, preden vzamete tablete zdravila Attrogy.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Attrogy, kot bi smeli

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Attrogy

Če ste pozabili vzeti odmerek, počakajte do ure, ob kateri morate vzeti naslednji odmerek. Nato vzemite tableto kot običajno.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih neželenih učinkov, takoj prenehajte jemati zdravilo Attrogy in se posvetujte z zdravnikom.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- otekanje obraza, ustnic, jezika, žrela, rok ali nog. To so lahko simptomi angioedema (nenadnega otekanja, ki ga pogosto povzroči alergijska reakcija);
- hud izpuščaj z luščenjem kože, ki ga lahko spremljajo zvišana telesna temperatura, gripi podobni simptomi, mehurji v ustih, očeh in/ali na spolovilih. To so lahko simptomi življenja ogrožajoče reakcije, imenovane Stevens- Johnsonov sindrom.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- znaki krvavitve v črevesju, kot so odvajanje krvi v blatu, črno smolnato blato, bruhanje krvi ali temnih delcev, ki so videti kot kavna zrnca.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- prebavne motnje ali zgaga (dispepsija).

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- virusna okužba želodca,
- bolečine v želodcu in črevesju (prebavilih),
- driska,
- siljenje na bruhanje (navzea),
- bruhanje,
- zaprtje,
- vetrovi (flatulenca),
- raztrganina (perforacija) v želodcu ali črevesju,
- krvavitev v želodcu ali črevesju,
- vračanje želodčne kisline v požiralnik (gastroezofagealna refluksna bolezen),
- občutek sitosti po zaužitju majhne količine hrane (zgodnja sitost),
- glavobol,
- omotica,
- visok očesni tlak (očesna hipertenzija),
- težave s spanjem (nespečnost),
- utrujenost,
- občutek zaspanosti (somnolenca),
- izpuščaj,
- znojenje,
- zvonjenje v ušesih (tinitus),
- odpoved ledvic,
- srčno popuščanje,
- bolečina v prsnem košu,

- vnetje kože (dermatitis),
- pordelost kože (eritem),
- visok krvni tlak (hipertenzija),
- zadrževanje tekočine (edem),
- zmanjšanje deleža rdečih krvnih celic (znižane vrednosti hematokrita),
- pozitiven izvid testa na prikrito kri v blatu,
- nenormalno visoka raven beljakovin v urinu (proteinurija).

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- nenadna, huda alergijska reakcija s pretiranim krčenjem dihalnih mišic, kar povzroča težave z dihanjem (akutna anafilaktična reakcija z bronhospazmom),
- zadrževanje tekočine okoli srca (angioedem),
- zvišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine v mišicah ali sklepih, nenormalni izvidi preiskav jeter ali ledvic, nenormalni izvidi krvnih preiskav, kožni izpuščaji ali porumenelost kože (sindrom preobčutljivosti),
- razjeda v želodcu ali tankem črevesu (peptični ulkus),
- izguba apetita,
- vnetje želodčne sluznice (gastritis),
- bruhanje krvi (hematemeza),
- vnetje majhnih krvnih žil zaradi alergijskih reakcij (preobčutljivostni vaskulitis),
- življenje ogrožajoča reakcija z gripi podobnimi učinki in mehurji na koži, v ustih in na spolovilih (toksična epidermalna nekroliza),
- kožna reakcija, ki povzroča rdeče lise ali zaplate na koži, katerih videz spominja na tarčo s temnordečim središčem, obdanim s svetlo rdečimi obroči (multiformni eritem),
- hudo stanje kože, ki povzroča razširjeno lupljenje in ločevanje zgornjih plasti kože z zvišano telesno temperaturo (eksfoliativni dermatitis), vnetje ust in ustnic (ulcerativni stomatitis),
- vnetje ustne sluznice (stomatitis),
- občutljivost na svetlobo (fotosenzitivnost),
- srbenje (pruritus),
- suhost vlažnih telesnih površin (sluznic), kot je ustna sluznica,
- vnetje okoli ledvičnih tubulov (intersticijski nefritis),
- porumenelost kože in oči (zlatenica), včasih v kombinaciji z zvišano telesno temperaturo,
- zmanjšan pretok žolča iz jeter zaradi blokade (holestaza),
- nepravilno delovanje jeter,
- vnetje jeter (hepatitis),
- poslabšanje vnetja debelega črevesa (poslabšanje kolitisa),
- poslabšanje Crohnove bolezni,
- mravljinčenje ali zbadanje v koži, koprivnica (urtikarija),
- boleče uriniranje (disurija),
- težave z ledvicami (ledvična okvara),
- kombinacija simptomov, vključno z otekanjem, visokim krvnim tlakom in manjšim izločanjem urina zaradi vnetja filtrirnih enot v ledvicah (nefrotski sindrom),
- kri v urinu (hematurija),
- črno smolnato blato (melena),
- občutek šibkosti (astenija),
- palpitacije,
- omedlevica (sinkopa),
- občutek vrtenja (vrtoглаvica),
- omotičnost,
- zasoplost (dispneja),
- živčnost,
- depresija,
- halucinacije,
- zmedenost,

- začasne motnje vida, vključno z zamegljenim vidom,
- mišični krči,
- mravljinčenje (parestezija),
- nizko število trombocitov, tj. krvnih ploščic, ki pomagajo pri strjevanju krvi (trombocitopenija),
- nizko število nevtrofilcev, vrste belih krvnih celic (nevtropenija),
- zelo nizko število vrste belih krvnih celic, imenovanih granulociti, ki so pomembni za boj proti okužbi (agranulocitoza),
- kostni mozeg preneha proizvajati nove krvne celice (aplastična anemija),
- čezmerna razgradnja rdečih krvnih celic (hemolitična anemija).

Zelo redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov)

- izcedek iz nosu (rinitis),
- astma,
- zvišane ravni jetrnih encimov (transaminaz), ugotovljene pri krvnih preiskavah,
- vnetje majhnih krvnih žil zaradi alergije (alergijski vaskulitis).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Attrogy

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake „EXP“. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Zdravilo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Attrogy

- Učinkovina je diflunisal. Ena tableta vsebuje 250 mg diflunisala.
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza (E460), predželatiniran škrob (E1422), premreženi natrijev karmelozat (E468), silicijev dioksid, koloidni, brezvodni (E551), magnezijev stearat, hidroksipropil metilceluloza (E464), makrogol 3350 (E1521), titanov dioksid (E171), sončno rumeno FCF (E110), prečiščena voda.

To zdravilo vsebuje barvilo sončno rumeno FCF (E110) (glejte poglavje 2).

Izgled zdravila Attrogy in vsebina pakiranja

To zdravilo je svetlo oranžna, bikonveksna filmsko obložena tableta, pakirana v platenki s plastično navojno zaporko. Na voljo je v pakiranjih, ki vsebujejo 100 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Purpose Pharma International AB
Grev Turegatan 13b

114 46 Stockholm
Švedska
E-pošta: regulatory@purposepharma.com

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano MM/LLLL.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih
in zdravljenju.