

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Attrogy 250 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 250 mg diflunisal.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje tablett innehåller 60 mikrogram para-orange (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ljusorange, kapselformad, bikonvex dragerad tablett, märkt "D250" på ena sidan och slät på den andra. Tabletten är 6,35 mm bred och 14,29 mm lång.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Attrogy är indicerat för behandling av ärftlig transtyretinamyloidos (hATTR-amyloidos) hos vuxna patienter med polyneuropati i stadium 1 eller stadium 2.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade dosen av diflunisal är en tablett på 250 mg som tas två gånger dagligen. Tabletterna ska helst tas tillsammans med mat för att minska risken för gastrointestinala biverkningar (se avsnitt 4.4).

Särskilda populationer

Äldre

Diflunisal ska ges med försiktighet till äldre patienter, som oftare får biverkningar. Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (≥ 65 år) utan allvarlig njur- eller leverinsufficiens (se nedan och avsnitt 4.3 och 4.4). Behandlingen bör ses över regelbundet och avbrytas om ingen nytta konstateras eller om intolerans uppstår.

Nedsatt njurfunktion

Eftersom diflunisal och dess huvudsakliga metaboliter främst elimineras via njurarna förlängs dess halveringstid hos patienter med nedsatt njurfunktion. Diflunisal är kontraindicerat hos patienter med nedsatt njurfunktion ($GFR \leq 30$ ml/min) (se avsnitt 4.3 och 4.4). Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A eller B). Diflunisal är kontraindicerat hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C, se avsnitt 4.3).

Pediatrisk population

Det finns ingen relevant användning av diflunisal för den pediatriiska populationen vid indikationen hATTR-amyloidos.

Administreringssätt

Det rekommenderas att tablettorna sväljs hela och inte krossas eller tuggas, på grund av den bittra smaken. Patienter som tar antacida ska låta det gå 2 timmar mellan intag av diflunisal och intag av antacida.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Tidigare akuta astmaanfall, urtikaria, rinit eller angioödem som har utlösts av acetylsalicylsyra eller andra NSAID, på grund av risk för korsreaktion.

Aktiv gastrointestinal blödning.

Allvarlig hjärtsvikt (se avsnitt 4.4).

Allvarligt nedsatt njurfunktion ($GFR \leq 30$ ml/min) (se avsnitt 4.4).

Allvarligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C, se avsnitt 4.4).

Användning under graviditetens tredje trimester och hos ammande mödrar (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Patienter som under lång tid behandlas med NSAID, såsom diflunisal, ska genomgå regelbunden medicinsk övervakning av biverkningar. Äldre patienter löper högre risk för biverkningar av NSAID, i synnerhet gastrointestinal blödning och perforation, som kan leda till döden. Långvarig användning av NSAID hos dessa patienter rekommenderas inte. I de fall då långvarig behandling är nödvändig ska patienterna övervakas regelbundet.

Användning tillsammans med andra NSAID, inklusive selektiva cyklo-oxygenas-2-hämmare, bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Gastrointestinala effekter

Diflunisal ska användas med försiktighet hos patienter som tidigare haft gastrointestinala blödningar eller sår. Hos patienter med aktiva peptiska sår ska behandling endast inledas om den potentiella nyttan med behandlingen är större än den potentiella risken för biverkningar.

Gastrointestinal blödning, sårbildning eller perforation, som kan leda till döden, har rapporterats med alla NSAID vid alla tidpunkter under behandlingen, med eller utan varningssymtom eller tidigare allvarliga gastrointestinala händelser. Noggrann övervakning och profylaktisk standardbehandling, till exempel med protonpumpshämmare, för att minska risken för gastrointestinala effekter orsakade av NSAID ska övervägas för patienter som löper risk för gastrointestinala biverkningar.

Om gastrointestinal blödning eller sårbildning uppstår ska behandlingen sättas ut.

Effekter på njurarna

Det har rapporterats om akut interstitiell njurinflammation med hematuri, proteinuri och ibland nefrotiskt syndrom hos patienter som får diflunisal.

Hos patienter med minskat blodflöde till njurarna, där njurprostaglandiner spelar en viktig roll för att upprätthålla njurperfusion, kan administrering av NSAID utlösa uttalad njursvikt. Risken för denna biverkning är störst vid nedsatt njur- eller leverfunktion, diabetes mellitus, hög ålder, extracellulär volymförlust, kronisk hjärtinsufficiens, sepsis eller samtidig användning av något nefrotoxiskt läkemedel. NSAID ska ges med försiktighet och njurfunktionen ska övervakas hos alla patienter som kan ha lätt eller måttligt nedsatt njurreserv. Utsättning av NSAID-behandlingen följs vanligen av återhämtning till tillståndet före behandling. Diflunisal har inte studerats hos patienter med ATTR-amyloidosis med kraftigt nedsatt njurfunktion eller njursjukdom i slutstadiet, och får inte användas hos dessa patienter (se avsnitt 4.3).

Eftersom diflunisal och dess huvudsakliga konjugerade metaboliter främst elimineras via njurarna, bör patienter med signifikant nedsatt njurfunktion övervakas noga.

Kardiovaskulära och cerebrovaskulära effekter

Lämplig övervakning och rådgivning krävs för patienter med hypertoni och/eller mild till måttlig kronisk hjärtinsufficiens i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

Uppgifter från kliniska prövningar och epidemiologiska uppgifter tyder på att användning av vissa NSAID (i synnerhet i höga doser och vid långvarig behandling) kan förknippas med en liten ökad risk för arteriella trombotiska händelser (till exempel myokardinfarkt eller stroke). Det finns inte tillräckliga data för att utesluta en sådan risk för diflunisal.

Patienter med okontrollerad hypertoni, kronisk hjärtsvikt, konstaterad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom ska endast behandlas med diflunisal efter noggrant övervägande. Liknande överväganden bör göras innan man inleder mer långvarig behandling av patienter med riskfaktorer för hjärt- och kärlsjukdomar (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning, förlängt QTc-intervall).

Infektioner

Diflunisal ska användas med särskild försiktighet vid pågående infektion eftersom det kan maskera vanliga tecken och symtom på infektion.

Trombocytfunktion

Diflunisal är en trombocytaggregationshämmare. Patienter som tar diflunisal och som kan påverkas negativt av förändringar i trombocytfunktionen, t.ex. patienter med koagulationsrubbningar eller patienter som tar antikoagulantia, bör övervakas noga.

Ögoneffekter

På grund av rapporter om oönskade ögonfynd med NSAID, vilka listas i avsnitt 4.8, rekommenderas att patienter som utvecklar ögonbesvär under behandling med diflunisal genomgår oftalmologiska utvärderingar.

Luftvägssjukdom som förvärras av NSAID

Diflunisal ska ges med försiktighet till patienter som lider av eller tidigare har haft bronkialastma. NSAID har rapporterats framkalla bronkospasm hos vissa patienter.

Effekter på levern

En patient som tar diflunisal och har tecken eller symtom som tyder på leversjukdom, eller hos vilken leverfunktionstester visar på onormala värden, ska utvärderas med avseende på tecken på allvarigare effekter på leverfunktionen. Om de onormala levervärdena kvarstår eller förvärras, om tecken eller symtom på leversjukdom utvecklas eller om systemiska manifestationer såsom eosinofili eller hudutslag uppträder, ska behandling med diflunisal avbrytas.

Hjälpämnen

Attrogy innehåller azofärgämnet para-orange (E110), som kan orsaka allergiska reaktioner.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, och är därmed näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med diflunisal bör undvikas:

Acetazolamid

Fallrapporter tyder på ökad risk för metabolisk acidosis när acetazolamid används samtidigt med salicylsyraderivat. Experimentella studier visar att salicylsyraderivat, såsom diflunisal, ökar den fria farmakologiskt aktiva koncentrationen av acetazolamid.

Antikoagulantia

NSAID hämmar trombocyttaggregationen och har visat sig förlänga blödningstiden hos vissa patienter. Patienter som får diflunisal och som har befintliga koagulationsrubbningar eller samtidigt behandlas med antikoagulantia ska övervakas noga. Detta gäller alla behandlingar med antikoagulantia, inklusive vitamin K-antagonister (t.ex. warfarin), hepariner och direkta orala antikoagulantia (DOAC, t.ex. rivaroxaban). Doseringen av orala antikoagulantia kan behöva justeras.

Indometacin

Diflunisal minskar njurclearance och glukuronidering av indometacin, vilket leder till en betydande ökning av plasmanivåerna av indometacin.

Metotrexat

Diflunisal kan ge upphov till njurinsufficiens som leder till minskad utsöndring av metotrexat. Diflunisal kan också konkurrera om läkemedelstransportörer som ansvarar för utsöndring av metotrexat (t.ex. OAT1 och OAT3).

Andra NSAID och acetylsalicylsyra

Samtidig användning av diflunisal och andra NSAID (inklusive selektiva cyklooxygenas-2-hämmare) rekommenderas inte på grund av den ökade risken för gastrointestinal toxicitet.

Kortikosteroider

Risken för gastrointestinal blödning och sårbildning i samband med NSAID är förhöjd vid användning tillsammans med kortikosteroider.

Takrolimus

Det finns en möjlig ökad risk för nefrotoxicitet när NSAID ges tillsammans med takrolimus.

Trombocyttaggregationshämmande medel och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI).

Det finns en ökad risk för gastrointestinal blödning vid samtidig användning av NSAID.

Kombinationer som kräver särskilda försiktighetsåtgärder eller dosjusteringar:

Antacider

Samtidig administrering av aluminiumhydroxid minskar absorptionen av diflunisal. Läkemedlen ska tas med ett intervall på 2 timmar.

Ciklosporin

Administrering av NSAID samtidigt med ciklosporin har förknippats med ökning av ciklosporin-inducerad toxicitet, eventuellt på grund av minskad syntes av renalt prostacyklin. NSAID-preparat ska användas med försiktighet hos patienter som tar ciklosporin, och njurfunktionen ska övervakas noga.

Blodtryckssänkande läkemedel

Den blodtryckssänkande effekten av vissa blodtryckssänkande läkemedel, inklusive ACE-hämmare, betablockerare och urindrivande medel, kan minska vid samtidig användning med NSAID.

Försiktighet bör därför iakttas när man överväger att lägga till NSAID till behandlingsregimen för en patient som tar blodtryckssänkande läkemedel.

Hjärtglykosider

En ökning av serumkoncentrationen av digoxin har rapporterats vid samtidig användning av acetylsalicylsyra, indometacin och andra NSAID. Därför ska digoxinnivåerna i serum noga övervakas när samtidig behandling med digoxin och NSAID inleds eller avbryts.

Urindrivande medel

NSAID kan minska effekten av urindrivande medel. Urindrivande medel kan öka risken för nefrotoxicitet av NSAID.

Litium

Samtidig användning av indometacin och litium gav en kliniskt relevant ökning av litium i plasma och minskning av njurclearance av litium hos psykiatriska patienter och hos friska försökspersoner med steady state-koncentrationer av litium i plasma. Denna effekt har tillskrivits hämning av prostaglandinsyntesen och en liknande effekt är möjlig vid användning av andra NSAID. När NSAID och litium ges samtidigt ska patienten därför observeras noga avseende tecken på litiumtoxicitet. Dessutom ska frekvensen för övervakning av litiumkoncentrationerna i serum ökas i början av en sådan kombinationsbehandling.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Från och med 20:e graviditetsveckan kan användning av diflunisal orsaka oligohydramnios till följd av njurinsufficiens hos fostret. Detta kan inträffa kort tid efter behandlingsstarten och går vanligtvis tillbaka när behandlingen avslutas. Dessutom har det förekommit rapporter om förträngning av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, som i de flesta fall upphörde efter avslutad behandling. Under graviditetens första och andra trimester ska diflunisal därför inte ges om det inte är absolut nödvändigt. Om behandling med diflunisal är nödvändig ska prenatal övervakning avseende oligohydramnios och förträngning av ductus arteriosus utföras från graviditetsvecka 20 till graviditetens tredje trimester (vecka 28), varefter diflunisal är kontraindicerat. Diflunisal måste sättas ut om oligohydramnios eller förträngning av ductus arteriosus konstateras.

Under graviditetens tredje trimester kan alla prostaglandinsynteshämmare göra att fostret utsätts för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig förträngning/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension),
- njurinsufficiens (se ovan).

Modern och den nyfödda kan vid graviditetens slut utsättas för:

- eventuellt förlängd blödningstid, en anti-aggregerande effekt som kan förekomma även vid mycket låga doser,
- hämning av livmodersammandragningar, vilket leder till försenad eller förlängd förlossning.

Diflunisal är därför kontraindicerat under graviditetens tredje trimester (se avsnitt 4.3).

Amning

Diflunisal utsöndras i bröstmjolk i sådan utsträckning att effekter på det ammade barnet är sannolika. Diflunisal är kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Användning av diflunisal kan försämra fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår fertilitetsutredning ska utsättning av diflunisal övervägas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Diflunisal förväntas ha ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste och viktigaste biverkningarna som rapporterats för diflunisal är gastrointestinala biverkningar.

Tabell över biverkningar

Biverkningarna är listade nedan efter MedDRA-klassificering av organsystem och frekvenskategorier enligt standardkonventionen:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 1 Tabell över biverkningar

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Infektioner och infestationer		Viral gastroenterit		
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, neutropeni, agranulocytos, aplastisk anemi, hemolytisk anemi	

Organsystemklass	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta
Immunsystemet			Akut anafylaktisk reaktion med bronkospasm, angioödem, överkänslighetsvaskulit, överkänslighetssyndrom	
Psykiatriska tillstånd			Depression, hallucinationer, nervositet, förvirring	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk, yrsel, sömnhet, sömnlöshet	Svindel, yrsel, parestesi	
Ögon		Okulär hypertension	Övergående synrubbingar, inklusive dimsyn	
Öron och balansorgan		Tinnitus		
Hjärtat		Hjärtsvikt	Hjärtklappning, svimning (synkope)	
Blodkär		Hypertoni		Allergisk vaskulit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Dyspné	Rinit, astma
Magtarmkanalen	Dyspepsi	Gastrointestinal smärta, diarré, illamående, kräkningar, förstoppning, flatulens (gasbildning), gastrointestinal perforation och blödning, gastroesofageal refluxsjukdom	Peptiskt sår, anorexi, gastrit, hematemes, melena, ulcerös stomatit, förvärrande av kolit och Crohns sjukdom.	
Lever och gallvägar			Gulsot, ibland med feber, kolestas, onormal leverfunktion, hepatit	Förhöjda transaminaser
Hud och subkutan vävnad		Hudutslag, svettningar, dermatit, erytem	Pruritus, torra slemhinnor, stomatit, ljuskänslighet, urtikaria, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, exfoliativ dermatit	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelkramper	
Njurar och urinvägar		Njursvikt, proteinuri	Dysuri, nedsatt njurfunktion, interstitiell nefrit, hematuri, nefritiskt syndrom	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, ödem, perifert ödem, bröstsmärta, tidig mättnadskänsla	Asteni, aptitförlust	
Undersökningar och provtagningar		Ockult blödning, minskad hematokrit		

Troligt överkänslighetssyndrom har rapporterats hos ett fåtal patienter som behandlats med diflunisal. Detta syndrom ger följande symtom: feber, frossa, hudreaktioner av olika svårighetsgrad, förändringar i leverfunktionen, gulsot, leukopeni, trombocytopeni, eosinofili, disseminerad intravasal koagulation, nedsatt njurfunktion, adenit, artralgi, myalgi, artrit, anorexi, desorientering.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt kontrollera läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

4.9 Överdoser

De vanligaste tecknen och symtomen som observerats vid överdosering är dåsig het, yrsel, kräkningar, illamående, epigastrisk smärta, gastrointestinal blödning, diarré, hyperventilation, takykardi, svettningar, tinnitus, desorientering, stupor, excitation och koma. Minskad urinproduktion och hjärtstillestånd har också rapporterats. Den lägsta dosen av enbart diflunisal vid vilken dödsfall rapporterades var 15 g. Dödsfall har också rapporterats vid en överdos av blandade läkemedel där 7,5 g diflunisal ingick.

Vid nyligen inträffad överdosering ska magsäcken tömmas genom att framkalla kräkning eller genom magsköljning. Patienten ska övervakas noga och ges symptomatisk och stödjande behandling. För att underlätta elimineringen av läkemedlet via urinen, försök att upprätthålla njurfunktionen. På grund av den höga graden av proteinbindning rekommenderas inte hemodialys. Övervaka njur- och leverfunktionen samt patientens kliniska tillstånd. Konvulsioner ska behandlas med läkemedel mot kramper.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Salicylsyra och derivat av salicylsyra
ATC-kod: NO2BA11

Verkningsmekanism

Diflunisal är en potent stabilisator av tetrameren transtyrelin (TTR), som effektivt stabiliserar denna tetramer mot dissociation till de TTR-monomer som orsakar amyloidos-patologi.

Klinisk effekt och säkerhet

Metod

Diflunisals effekt och säkerhet undersöktes i en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk prövning. N = 130 patienter randomiserades 1:1 till att få 250 mg diflunisal två gånger dagligen (N = 64) eller matchande placebo (N = 66) under 2 år. Patienterna var mellan 18 och 75 år gamla, hade biopsibekräftad amyloid-plackbildning, muterad TTR-genpositivitet, kliniska tecken på perifer eller autonom neuropati och tillbringade rutinmässigt mer än 50 procent av sin vakna tid utanför säng eller stol (ECOG-funktionsstatus < 3). Exklusionskriterier innefattade alternativa orsaker till sensorisk polyneuropati, begränsad förväntad överlevnad (< 2 år), tidigare levertransplantation, svår kronisk hjärtinsufficiens (klass IV NYHA), njurinsufficiens (uppskattad kreatininclearance < 30 ml/min) samt pågående behandling med antikoagulation. De studerade patienternas mutationsfördelning var V30M (n = 71), L58H (n = 15), T60A (n = 15), S50R (n = 4),

F64L (n = 4), D38A, S77Y, E89Q och V122I (n = 2 vardera), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S och I107F (n = 1 vardera).

Det primära effektmåttet, skillnaden i progression av polyneuropati mellan behandlingarna, mättes på skalan Neuropathy Impairment Score plus 7 nervtester (NIS + 7). NIS + 7-poängen varierar från 0 (inga neurologiska störningar) till 270 poäng (ingen detekterbar perifer nervfunktion).

Resultat

Patienterna hade en genomsnittsålder på 60,2 år och en genomsnittlig NIS + 7-poäng på 55,3 enheter vid baslinjen. 66,9 procent av patienterna var män och 78,5 procent var vita. 122/130 patienter (93,8 %) hade FAP i steg 1 eller 2.

Egenskaper vid baslinjen, TTR-genotypning och stadieindelning av polyneuropati var likartade mellan behandlingsgrupperna. Nästan en tredjedel (30,8 %) av patienterna behövde stöd för att gå och 4 patienter i varje behandlingsgrupp var rullstolsburna (FAP-stadium 3). Resultatmått skilde sig inte åt statistiskt mellan grupperna vid inskrivningen.

51,5 procent av patienterna avbröt behandlingen med studieläkemedlet innan de slutförde den 2-åriga behandlingsperioden (42,2 procent av patienterna randomiserades till diflunisal och 60,6 procent av patienterna randomiserades till placebo). Sjukdomens progression och ortotopisk levertransplantation var de främsta orsakerna till avhopp. Analysen visade att avhopp föregicks av betydligt sämre sjukdomstillstånd. De patienter som hoppade av efter 12 månader hade betydligt högre NIS + 7-poäng vid 12 månader. ITT-analysen presenteras nedan:

Tabell 2 Resultat av longitudinell analys i ITT-populationen

Variabel	Utgångspoäng		Genomsnittlig placebokorrigerad skillnad vid månad 12 (95 % KI)	Genomsnittlig placebokorrigerad skillnad vid månad 24 (95 % KI)
	Diflunisal	Placebo		
NIS + 7 (primärt resultatmått)	51,57	59,00	6,4 (1,2; 11,6) p = 0,017	18,0 (9,9; 26,2) p < 0,001

Resultaten var oberoende av kön, geografiskt område och sjukdomens svårighetsgrad vid studiestart.

Majoriteten av de studerade patienterna (77,7 procent) hade någon av de tre vanligaste single site TTR-varianterna. Det finns minst 100 andra potentiella single site-mutationer som förknippas med potentialen att orsaka TTR-amyloidosis. Av dessa var 19 representerade i prövningen. Verkningsmekanismen för diflunisal förväntas kunna överföras till alla TTR-varianter och resultaten av prövningen förväntas vara giltiga oavsett den underliggande mutationen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Diflunisal absorberas nästan fullständigt när det används i terapeutiska doser. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 2 till 3 timmar. Mat påverkar absorptionshastigheten hos diflunisal, men inte graden av absorption.

Distribution

Proteinbindningsgraden i plasma är hög: cirka 98–99 procent av diflunisal i plasma är bundet till proteiner.

Vid den kliniska dosen 250 mg två gånger dagligen uppnås steady state-koncentrationer av diflunisal i plasma efter 4–5 dagar och halveringstiden för diflunisal i plasma är 8–10 timmar. Vid högre doser av diflunisal två gånger dagligen ökar tiden till steady state-koncentrationer av diflunisal och halveringstiden för plasmaeliminering ökar i proportion till dosen.

Metabolism

Inga metaboliter av diflunisal har identifierats i mänsklig plasma. Diflunisal metaboliseras i stor utsträckning främst i levern genom fas 2-konjugationsenzymer och dess konjugat har identifierats i urin.

Eliminering

Hos människor metaboliseras diflunisal främst till två glukuronidkonjugat och ett sulfatkonjugat, som är vattenlösliga och utsöndras i urinen. Diflunisal utsöndras också i mindre mängder i urinen, cirka 5 procent av den administrerade dosen. Ålder, vikt, kön och etnicitet förväntas inte ha någon signifikant inverkan på elimineringen av diflunisal.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och karcinogenicitet visade inte några särskilda risker för människa, utöver dem som redan nämnts i andra avsnitt i denna produktresumé. Baserat på doser/ekvivalenta doser för människor var dock exponeringen vid NOAEL (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL) i de olika studierna endast något högre eller till och med lägre än exponeringen hos patienter som fick den högsta rekommenderade dosen för människor.

Reproduktionstoxicitet och utvecklingstoxicitet

Diflunisal har inte visat några tecken på att påverka fertiliteten hos råttor, men har visat sig öka dräktighetsperiodens längd hos råttor. Diflunisal har inte visat några tecken på utvecklingstoxicitet hos möss, råttor och cynomolgusapor. Svår hemolytisk anemi hos moderdjuren inducerades endast hos kaniner, vilket ledde till toxiska effekter på fosterutvecklingen.

Juvenil toxicitet

Uppgifter tyder på att diflunisal är mer toxiskt för nyfödda råttor och hundar än för vuxna djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa (E 460) (PH 101)
Pregelatiniserad stärkelse (E1422)
Kroskarmellosnatrium (E468)
Kiseldioxid, hydrofob kolloidal (E551)
Magnesiumstearat
Hydroxipropylmetylcellulosa (E464) 2910 E5/hypromellos
Makrogol 3350 (E1521)
Titandioxid (E171)
Para-orange (E110)
Renat vatten

6.2 Inkompatibiliteter

Ej tillämpligt.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk med barnskyddande manipuleringssäkert skruvlock av polypropen med film. Förpackningsstorlek om 100 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1929/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE
AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV
LÄKEMEDEL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga aktiviteter och åtgärder avseende farmakovigilans som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

KARTONG OCH BURKETIKETT

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Attrogy 250 mg filmdragerade tabletter
diflunisal

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller 250 mg diflunisal

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Para-orange (E 110)

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Filmdragerad tablett

100 tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.
Se bipacksedeln för ytterligare information.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Purpose Pharma International AB
114 46 Stockholm
Sverige

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/25/1929/0001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Attrogy [endast ytterförpackning]

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Attrogy 250 mg filmdragerade tabletter diflunisal

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna information; du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Attrogy är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Attrogy
3. Hur du använder Attrogy
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Attrogy ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Attrogy är och vad det används för

Attrogy innehåller den aktiva substansen diflunisal.

Attrogy används till följande patientgrupper:

- Vuxna för behandling av familjär transtyretinamyloidos i stadium 1 med polyneuropati, en ärftlig sjukdom där fibrer som kallas amyloidfibriller ansamlas i vävnader runtom i kroppen, bland annat runt nerverna. I stadium 1 förekommer symtom såsom stickningar, domningar eller svaghet, särskilt i ben eller fötter.
- Vuxna för behandling av familjär transtyretinamyloidos i stadium 2 med polyneuropati, en ärftlig sjukdom där fibrer som kallas amyloidfibriller ansamlas i vävnader runtom i kroppen, bland annat runt nerverna. I stadium 2 kan allvarligare stickningar, domningar eller svaghet i händer och fötter förekomma, vilket gör det svårare att gå eller utföra vardagliga sysslor.

Hos patienter med familjär transtyretinamyloidos är proteinet transtyretin defekt och bryts lätt sönder. Det sönderbrutna proteinet bildar en fibrös substans, amyloidfibriller, som ansamlas i vävnader och organ runtom i kroppen och hindrar dem från att fungera normalt.

Attrogy stabiliserar transtyretin genom att binda till det, så att det blir stabilt och inte längre bryts sönder. Detta förhindrar att bitar av det onormala proteinet bildar skadliga amyloidfibriller.

2. Vad du behöver veta innan du använder Attrogy

Använd inte Attrogy

- om du är allergisk mot diflunisal eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6),
- om du tidigare har haft symtom som akut astma, hudutslag, rinnande näsa eller svullnad i huden efter att du tagit läkemedel som innehåller acetylsalicylsyra (en substans som finns i många läkemedel som används för att lindra smärta och sänka feber) eller icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (t.ex. ibuprofen, naproxen, diklofenak, celecoxib) som används mot feber, smärta och inflammation,

- om du har blödningar i mage eller tarmar,
- om du har hjärtsvikt,
- om du har svåra njurproblem,
- om du har allvarliga leverproblem,
- om du befinner dig i graviditetens tredje trimester,
- om du ammar.

Varningar och försiktighet

Tala med läkaren innan du använder Attrogy

- om du tar NSAID-läkemedel (t.ex. ibuprofen, naproxen, diklofenak eller celecoxib); särskilt om du är över 65 år bör du diskutera med din läkare innan du tar detta läkemedel,
- om du har eller har haft sår i magen eller tarmarna,
- om du tidigare haft problem med hjärtat eller blodcirkulationen, till exempel högt blodtryck, om ditt hjärta inte pumpar blodet tillräckligt väl, vilket orsakar andfåddhet, trötthet och svullna fotleder, hjärtsjukdom orsakad av förträngning eller blockering av blodkärlen som försörjer hjärtmuskeln, minskat blodflöde i artärerna i ben och armar, sjukdom i de blodkärl som försörjer hjärnan,
- om du har förhöjda halter av fetter (t.ex. kolesterol) i blodet, om du är rökare och/eller om du har "långt QT-syndrom", en typ av elektrisk avvikelse i hjärtat,
- om du har nedsatt njurfunktion eller om du har diabetes, eftersom det finns en risk för att du får problem med njurarna om du blir uttorkad. Av samma skäl bör du rådfråga läkare före användning om du inte har druckit vätska eller om du har förlorat vätska på grund av ihållande kräkningar eller diarré,
- om du har nedsatt hjärt- eller leverfunktion eller onormala levervärden, om du har problem med blodkoagulationen eller om du tar blodförtunnande läkemedel,
- om du har tecken eller symtom på en infektion,
- om du har problem med ögonen eller om du får nya ögonproblem, eftersom det i dessa fall rekommenderas att du får dina ögon kontrollerade,
- om du har eller har haft astma eller andningsproblem.

Barn och ungdomar

Attrogy är inte avsett att ges till barn eller ungdomar under 18 års ålder, eftersom de inte har några symtom på familjär transtyretinamyloidosis.

Andra läkemedel och Attrogy

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Det är särskilt viktigt om du använder något av följande läkemedel:

- Antacida (används mot halsbränna) innehållande aluminiumhydroxid. Om du tar antacida, låt det gå 2 timmar från att du tar Attrogy tills du tar antacida.
- Acetazolamid (används mot glaukom).
- Metotrexat (används mot cancer och reumatism).
- Warfarin och andra antikoagulantia och trombocytaggregationshämmande medel som tas via munnen (används för att förhindra blodproppar).
- Acetylsalicylsyra (ett ämne som finns i många läkemedel som används för att lindra smärta och sänka feber).
- Indometacin och andra NSAID (används för att lindra feber, smärta och inflammation).
- Ciklosporin och takrolimus (används för att förhindra avstötning av transplanterade organ).
- Läkemedel som används mot högt blodtryck eller oregelbunden hjärtrytm (arytmier).
- Urindrivande medel, t.ex. hydroklortiazid, furosemid, amilorid (används mot vätskeretention).
- Litium (används vid bipolär sjukdom).
- Kortikosteroider (används för att behandla inflammation).
- Selektiva serotoninåterupptagshämmare som allmänt kallas SSRI (används vid depression).

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Graviditet

Du ska endast ta Attrogy under graviditetens första 6 månader om det är absolut nödvändigt och din läkare råder dig att göra det. **Ta inte** Attrogy om du är gravid och befinner dig i de tre sista månaderna av graviditeten.

Detta läkemedel kan skada ditt foster eller orsaka problem vid förlossningen. Det kan orsaka njur- och hjärtproblem hos ditt foster. Det kan påverka dig och ditt barns benägenhet till blödning och kan fördröja eller förlänga förlossningen.

Om du tar detta läkemedel i mer än några dagar från vecka 20 och framåt kommer din läkare att rekommendera tätare uppföljning av din graviditet. Anledningen är att Attrogy kan orsaka njurproblem hos ditt foster, vilket kan leda till låga nivåer av vätskan som omger barnet i livmodern (oligohydramnios). Attrogy kan också orsaka förträngning i ett blodkärl (ductus arteriosus) i barnets hjärta. Du måste sluta ta detta läkemedel före vecka 28 under graviditeten.

Amning

Använd inte Attrogy om du ammar. Den aktiva substansen i Attrogy, diflunisal, utsöndras i bröstmjölken hos människa.

Fertilitet

Användning av Attrogy kan minska fertiliteten hos kvinnor och rekommenderas inte för kvinnor som försöker bli gravida.

Körförmåga och användning av maskiner

Detta läkemedel förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Attrogy innehåller para-orange (E 110)

Kan orsaka allergiska reaktioner.

Attrogy innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett och är således i princip "natriumfritt".

3. Hur du använder Attrogy

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Kontrollera med din läkare om du är osäker.

Den rekommenderade dosen är en tablett på 250 mg som tas två gånger dagligen.

Det rekommenderas att du sväljer tabletterna hela. Tabletterna bör inte krossas eller tuggas på grund av eventuell bitter smak. Du ska helst ta tabletterna tillsammans med mat för att minska risken för oönskade effekter på magen och tarmarna. Om du tar antacida ska du vänta 2 timmar innan du tar Attrogy-tabletter.

Om du har tagit för stor mängd av Attrogy

Kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal för rådgivning.

Om du har glömt att ta Attrogy

Om du har missat en dos, vänta tills det är dags att ta nästa dos. Ta sedan tabletten som vanligt. Ta inte dubbel dos för att kompensera för en glömd tablett.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

Sluta ta Attrogy och kontakta omedelbart läkare om du upplever någon av följande biverkningar.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- svullnad av ansiktet, läpparna, tungan, halsen, armar eller ben. Detta kan vara symtom på angioödem (plötslig svullnad som ofta orsakas av en allergisk reaktion).
- Utbrett, allvarligt utslag med fjällande hud vilket kan åtföljas av feber, influensaliknande symtom, blåsor i munnen, ögonen och/eller på könsorganen. Detta kan vara symtom på Stevens-Johnsons syndrom, en livshotande biverkning.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- tecken på blödning i tarmarna såsom blod i avföringen, svart tjäraktig avföring, kräkningar med blod eller mörka partiklar som ser ut som kaffesump.

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- Matsmältningsbesvär eller halsbränna (dyspepsi)

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- virusinfektion i magen
- mag- och tarmsmärta (gastrointestinal smärta)
- diarré
- illamående
- kräkningar
- förstoppning
- gaser i magen (flatulens)
- bristning (perforation) i magen eller tarmen
- blödning i magen eller tarmen
- bakåtföde av magsyrainnehåll in i matstrupen som går från munnen till magen (gastroesofageal refluxsjukdom)
- mättnadskänsla efter att ha ätit en liten mängd mat (tidig mättnadskänsla)
- huvudvärk
- yrsel
- högt ögontryck (okulär hypertension)
- sömnbesvär (sömnlöshet)
- trötthet (utmattning)
- sömnighet (sömnolens)
- hudutslag
- svettning
- tinnitus (ringningar i öronen)
- njursvikt
- hjärtsvikt
- bröstsmärta
- inflammation i huden (dermatit)

- hudrodnad (erytem)
- högt blodtryck (hypertoni)
- vätskeretention (ödem)
- minskning av andelen röda blodkroppar (minskning av hematokrit)
- dolt blod i avföringen (ockult blod)
- onormalt hög nivå av protein i urinen (proteinuri)

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- plötslig allvarlig allergisk reaktion med kraftig sammandragning av luftvägsmuskulaturen som orsakar andningssvårigheter (akut anafylaktisk reaktion med bronkospasm)
- vätskeansamling runt hjärtat (angioödem)
- feber, frossa, muskel- eller ledsmärta, onormala lever- eller njurvärden, onormala blodprov, hudutslag eller gulfärgning av huden (överkänslighetssyndrom)
- sår i magen eller tunntarmen (peptiskt sår)
- aptitlöshet
- magkatarr (inflammation i magsäckens slemhinna; gastrit)
- kräkningar med blod (hematemes)
- inflammation i små blodkärl till följd av allergiska reaktioner (överkänslighetsvaskulit)
- livshotande biverkning med influensaliknande effekter och blåsbildning i huden, ögonen och på könsorganen (toxisk epidermal nekrolys)
- hudreaktion som orsakar röda prickar eller fläckar på huden, som kan se ut som måltavla med en mörkröd mitt omgiven av blekare röda ringar (erythema multiforme)
- en allvarlig hudsjukdom som orsakar omfattande fjällning och avlossning av de översta hudskikten med feber (exfoliativ dermatit), inflammation i munnen och läpparna (ulcerös stomatit)
- inflammation i munslemhinnan (stomatit)
- ljuskänslighet (fotosensitivitet)
- klåda (pruritus)
- torra slemhinnor, t.ex. munslemhinnan
- inflammation i njurarna (interstitiell nefrit)
- gulfärgning av huden eller ögonen (gulsot), ibland i kombination med feber
- minskat gallflöde från levern på grund av blockering (kolestas)
- onormal leverfunktion
- inflammation i levern (hepatit)
- förvärrad inflammation i tjocktarmen (förvärrande av kolit)
- förvärrande av Crohns sjukdom
- en kryptande eller stickande känsla i huden, nässelutslag (urtikaria)
- smärtsam urinering (dysuri)
- njurproblem (nedsatt njurfunktion)
- en kombination av symtom såsom svullnad, högt blodtryck och minskad urinproduktion, på grund av inflammation i filtreringsenheterna i njurarna (nefritiskt syndrom)
- blod i urinen (hematuri)
- svart tjäraktig avföring (melena)
- svaghetskänsla (asteni)
- hjärklappning
- svimning (synkope)
- svindel (vertigo)
- yrsel
- andfåddhet (dyspné)
- nervositet
- depression
- hallucinationer
- förvirring
- tillfälliga synrubbningar, inklusive dimsyn

- muskelkramper
- stickningar och myrkrypningar (parestesi)
- låga nivåer av blodplättar, komponenter som hjälper blodet att koagulera (trombocytopeni)
- låga halter av neutrofiler, en typ av vita blodkroppar (neutropeni)
- mycket låga nivåer av granulocyter, en typ av vita blodkroppar som är viktiga för att bekämpa infektioner (agranulocytos)
- benmärgen slutar att producera nya blodkroppar (aplastisk anemi)
- kraftig nedbrytning av röda blodkroppar (hemolytisk anemi)

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till)

- rinnande näsa (rinit)
- astma
- förhöjda nivåer av leverenzymerna (transaminaser) enligt blodprov
- inflammation i de små blodkärlen till följd av allergi (allergisk vaskulit).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Attrogy ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter ”Utg.dat.” eller ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Vad Attrogy innehåller

- Den aktiva substansen är diflunisal. En tablett innehåller 250 mg diflunisal.
 - Övriga innehållsämnen är mikrokristallin cellulosa (E460), pregelatiniserad stärkelse (E1422), kroskarmellosnatrium (E468), hydrofob kolloidal kiseldioxid (E551), magnesiumstearat, hydroxipropylmetylcellulosa (E464), makrogol 3350 (E1521), titandioxid (E171), para-orange (E 110), renat vatten.
- Detta läkemedel innehåller para-orange (E 110), se avsnitt 2.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Detta läkemedel består av en ljusorange, bikonvex filmdragerad tablett i en plastburk med skruvlock av plast. Det tillhandahålls i förpackningar som innehåller 100 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats: <https://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.