

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Attrogy 250 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 250 mg Diflunisal.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 60 Mikrogramm Gelborange (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Hellorange, kapselförmige, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „D250“ auf der einen Seite; die andere Seite weist keine Prägung auf. Abmessungen der Filmtablette: Breite: 6,35 mm, Länge: 14,29 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Attrogy wird bei erwachsenen Patienten mit Polyneuropathie im Stadium 1 oder 2 zur Behandlung der hereditären Transthyretin-vermittelten Amyloidose (hATTR-Amyloidose) angewendet.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis Diflunisal beträgt eine 250 mg Tablette zweimal täglich. Die Tabletten sollten vorzugsweise zu einer Mahlzeit eingenommen werden, um das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen zu verringern (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Diflunisal sollte bei älteren Patienten, die anfälliger für Nebenwirkungen sind, mit Vorsicht angewendet werden. Bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) ohne schwere Nieren- oder Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe unten sowie Abschnitte 4.3 und 4.4). Die Behandlung sollte in regelmäßigen Abständen überprüft und abgesetzt werden, wenn kein Nutzen festgestellt wird oder Unverträglichkeit auftritt.

Nierenfunktionsstörung

Da Diflunisal und dessen Hauptmetaboliten hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, verlängert sich seine Halbwertszeit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Diflunisal ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ($\text{GFR} \leq 30 \text{ ml/min}$) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A oder B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Diflunisal ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C; siehe Abschnitt 4.3) kontraindiziert.

Kinder und Jugendliche

Es besteht kein relevantes Anwendungsgebiet für Diflunisal bei Kindern und Jugendlichen für die Indikation hATTR-Amyloidose.

Hinweise zur Anwendung

Aufgrund des bitteren Geschmacks wird empfohlen, die Tabletten im Ganzen (unzerkleinert und unzerkaut) zu schlucken. Patienten, die Antacida einnehmen, sollten zwischen der Einnahme von Diflunisal und der Einnahme von Antacida einen Abstand von 2 Stunden einhalten.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Frühere akute Asthmaanfälle, Urtikaria, Rhinitis oder Angioödem, die durch Acetylsalicylsäure oder andere NSAR ausgelöst wurden, aufgrund des Risikos einer Kreuzreaktion.

Aktive gastrointestinale Blutung.

Schweres kardiales Versagen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere Nierenfunktionsstörung ($\text{GFR} \leq 30 \text{ ml/min}$) (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C; siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung im dritten Trimester der Schwangerschaft und bei stillenden Müttern (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten, die langfristig mit NSAR, wie z. B. Diflunisal, behandelt werden, sollten zur Überwachung auf Nebenwirkungen einer regelmäßigen medizinischen Überwachung unterzogen werden. Ältere Patienten sind für die Nebenwirkungen von NSAR besonders anfällig, insbesondere für gastrointestinale Blutungen und Perforationen, die tödlich sein können. Eine längere Anwendung von NSAR wird bei diesen Patienten nicht empfohlen. Wenn eine längere Behandlung erforderlich ist, sollten die Patienten regelmäßig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR, einschließlich Cyclooxygenase-2-Hemmern, sollte vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt

Diflunisal sollte bei Patienten mit gastrointestinalen Blutungen oder Ulzera in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Bei Patienten mit aktiven peptischen Ulzera darf die Behandlung nur eingeleitet werden, wenn der potenzielle Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko von Nebenwirkungen überwiegt.

Gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, die tödlich verlaufen können, wurden im Zusammenhang mit allen NSAR zu jeder Zeit während der Behandlung mit oder ohne Warnsymptomen oder schwerwiegenden gastrointestinalen Ereignissen in der Anamnese berichtet. Bei Patienten, bei denen das Risiko gastrointestinaler Nebenwirkungen besteht, müssen eine engmaschige Überwachung und eine standardmäßige prophylaktische Behandlung, z. B. Protonenpumpenhemmer, in Betracht gezogen werden, um das Risiko von NSAR-bedingten gastrointestinalen Nebenwirkungen zu verringern.

Wenn gastrointestinale Blutungen oder Ulzerationen auftreten, muss die Behandlung abgebrochen werden.

Wirkungen auf die Nieren

Bei Patienten, die Diflunisal erhielten, wurde über akute interstitielle Nephritis in Verbindung mit Hämaturie, Proteinurie und gelegentlich nephrotischem Syndrom berichtet.

Bei Patienten mit eingeschränkter Durchblutung der Nieren, bei denen renale Prostaglandine eine wichtige Rolle bei der Aufrechterhaltung der Nierenperfusion spielen, kann die Anwendung eines NSAR zu einer overten renalen Dekompensation führen. Das größte Risiko für diese Reaktion besteht bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörung, Diabetes mellitus, fortgeschrittenem Alter, extrazellulärem Volumenmangel, kongestiver Herzinsuffizienz, Sepsis oder gleichzeitiger Anwendung eines nephrotoxischen Arzneimittels. Ein NSAR sollte mit Vorsicht gegeben werden, und die Nierenfunktion sollte bei allen Patienten überwacht werden, die möglicherweise eine leicht oder mäßig reduzierte Nierenreserve aufweisen. Auf das Absetzen der NSAR-Therapie folgt in der Regel eine Erholung bis zum Zustand vor der Behandlung. Diflunisal wurde nicht bei ATTR-Amyloidose-Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder Nierenerkrankung im Endstadium untersucht und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Da Diflunisal und seine wichtigsten konjugierten Metaboliten hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden werden, sollten Patienten mit signifikant eingeschränkter Nierenfunktion engmaschig überwacht werden.

Kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Wirkungen

Da im Zusammenhang mit NSAR-Behandlung Flüssigkeitsretention und Ödem berichtet wurden, ist bei Patienten mit Hypertonie und/oder leichter bis mittelschwerer kongestiver Herzinsuffizienz in der Anamnese eine angemessene Überwachung und Beratung erforderlich.

Daten aus klinischen Studien und epidemiologische Daten deuten darauf hin, dass die Anwendung einiger NSAR (vor allem in hohen Dosen und bei Langzeitbehandlung) mit einem leicht erhöhten Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse (z. B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) verbunden sein kann. Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um ein solches Risiko für Diflunisal auszuschließen.

Patienten mit unkontrollierter Hypertonie, kongestiver Herzinsuffizienz, bekannter ischämischer Herzkrankheit, peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebrovaskulärer Erkrankung sollten nur nach einer sehr sorgfältigen Abwägung mit Diflunisal behandelt werden. Eine ähnliche Abwägung sollte vor Beginn einer längerfristigen Behandlung von Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (z. B. Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Rauchen, verlängertes QTc-Intervall) erfolgen.

Infektionen

Diflunisal sollte bei Vorliegen einer bestehenden Infektion mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da es die üblichen Infektionsanzeichen und -symptome maskieren kann.

Thrombozytenfunktion

Diflunisal ist ein Thrombozytenfunktionshemmer. Patienten, die Diflunisal einnehmen und möglicherweise durch Veränderungen der Thrombozytenfunktion nachteilige Wirkungen haben könnten – etwa Patienten mit Gerinnungsstörungen oder Patienten, die Antikoagulanzen einnehmen –, sollten sorgfältig überwacht werden.

Auswirkungen auf die Augen

Aufgrund der in Abschnitt 4.8 aufgeführten Berichte über Nebenwirkungen auf die Augen im Zusammenhang mit NSAR wird empfohlen, dass Patienten, die während der Behandlung mit Diflunisal Augenbeschwerden entwickeln, ophthalmologisch untersucht werden.

Durch NSAR verstärkte Atemwegserkrankung

Diflunisal sollte bei Patienten, die an Bronchialasthma leiden, oder mit Bronchialasthma in der Anamnese mit Vorsicht angewendet werden. Es wurde berichtet, dass NSAR bei einigen Patienten Bronchospasmen auslösen.

Wirkungen auf die Leber

Mit Diflunisal behandelte Patienten, die Anzeichen oder Symptome aufweisen, die auf eine Lebererkrankung hindeuten, oder bei denen anomale Leberfunktionswerte festgestellt wurden, sollten auf Anzeichen schwererer Auswirkungen auf die Leberfunktion untersucht werden. Wenn die Leberwerte weiterhin anormal sind oder sich verschlechtern, Anzeichen oder Symptome einer Lebererkrankung auftreten oder systemische Manifestationen wie Eosinophilie oder Ausschlag auftreten, sollte die Behandlung mit Diflunisal abgesetzt werden.

Sonstige Bestandteile

Attrogy enthält den Azofarbstoff Gelborange-Aluminiumlack (E 110), der allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenFolgende Kombinationen mit Diflunisal sollten vermieden werden:*Acetazolamid*

Fallberichte weisen auf ein erhöhtes Risiko einer metabolischen Azidose hin, wenn Acetazolamid gleichzeitig mit Salicylsäure-Derivaten angewendet wird. Experimentelle Studien zeigen, dass Salicylsäure-Derivate, wie z. B. Diflunisal, die freie pharmakologisch wirksame Acetazolamid-Konzentration erhöhen.

Antikoagulanzen

NSAR hemmen die Thrombozytenaggregation und verlängern bei einigen Patienten nachweislich die Blutungszeit. Patienten, die mit Diflunisal behandelt werden und an vorbestehenden Gerinnungsstörungen leiden oder die gleichzeitig eine Antikoagulationstherapie erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden. Dies gilt für alle Antikoagulationstherapien, einschließlich Vitamin-K-Antagonisten (z. B. Warfarin), Heparine und direkte orale Antikoagulanzen (DOAK, z. B. Rivaroxaban). Es kann eine Anpassung der Dosierung oraler Antikoagulanzen erforderlich sein.

Indomethacin

Diflunisal reduziert die renale Clearance und die Glucuronidierung von Indomethacin, was zu einem erheblichen Anstieg der Indomethacin-Konzentrationen im Plasma führt.

Methotrexat

Diflunisal kann eine Nierenfunktionsstörung hervorrufen, die zu einer verminderten Ausscheidung von Methotrexat führt. Diflunisal kann zudem um Wirkstofftransporter konkurrieren, die für die Ausscheidung von Methotrexat verantwortlich sind (z. B. OAT1 und OAT3).

Andere NSAR und Acetylsalicylsäure

Eine gleichzeitige Anwendung von Diflunisal und anderen NSAR (einschließlich selektiver Cyclooxygenase-2-Hemmer) wird aufgrund der erhöhten Möglichkeit gastrointestinaler Toxizität nicht empfohlen.

Corticosteroide

Das Risiko für gastrointestinale Blutungen und Ulzerationen ist im Zusammenhang mit NSAR bei gleichzeitiger Anwendung von Corticosteroiden erhöht.

Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Anwendung von NSAR und Tacrolimus besteht ein möglicherweise erhöhtes Risiko für Nephrotoxizität.

Thrombozytenaggregationshemmer und selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI)

Bei gleichzeitiger Anwendung mit NSAR besteht ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Blutungen.

Kombinationen, die besondere Vorsichtsmaßnahmen oder Dosisanpassungen erfordern:*Antacida*

Die gleichzeitige Anwendung von Aluminiumhydroxid verringert die Resorption von Diflunisal. Zwischen der Anwendung der Arzneimittel sollte ein Abstand von 2 Stunden eingehalten werden.

Ciclosporin

Die gleichzeitige Anwendung von NSAR und Ciclosporin wurde mit einem Anstieg der Ciclosporin-induzierten Toxizität in Verbindung gebracht, die möglicherweise auf eine verminderte Synthese des renalen Prostacyclins zurückzuführen ist. NSAR sollten bei mit Ciclosporin behandelten Patienten mit Vorsicht angewendet werden, und die Nierenfunktion sollte sorgfältig überwacht werden.

Antihypertensiva

Die blutdrucksenkenden Wirkungen einiger blutdrucksenkender Arzneimittel, einschließlich ACE-Hemmern, Betablockern und Diuretika, können verringert sein, wenn sie gleichzeitig mit NSAR angewendet werden. Daher ist Vorsicht geboten, wenn die zusätzli-

che Aufnahme von NSAR in das Behandlungsschema eines Patienten, der antihypertensiv behandelt wird, in Betracht gezogen wird.

Herzglykoside

Bei gleichzeitiger Anwendung von Acetylsalicylsäure, Indomethacin und anderen NSAR wurde über einen Anstieg des Digoxin-Serumspiegels berichtet. Daher sollten die Digoxin-Serumspiegel engmaschig überwacht werden, wenn eine gleichzeitige Behandlung mit Digoxin und NSAR begonnen oder abgesetzt wird.

Diuretika

NSAR können die Wirkung von Diuretika herabsetzen. Diuretika können das Nephrotoxizitätsrisiko von NSAR erhöhen.

Lithium

Die gleichzeitige Anwendung von Indomethacin mit Lithium führte bei psychiatrischen Patienten und gesunden Probanden mit Steady-State-Lithiumspiegeln im Plasma zu einer klinisch relevanten Erhöhung des Lithiumspiegels im Plasma und einer Verringerung der renalen Lithium-Clearance. Diese Wirkung wurde auf die Hemmung der Prostaglandinsynthese zurückgeführt, und es besteht die Möglichkeit, dass bei anderen NSAR eine ähnliche Wirkung auftritt. Wenn NSAR und Lithium gleichzeitig angewendet werden, sollte der Patient deshalb sorgfältig auf Anzeichen einer Lithium-Toxizität beobachtet werden. Darüber hinaus sollte zu Beginn einer solchen Kombinationstherapie die Häufigkeit der Überwachung der Serum-Lithium-Konzentrationen erhöht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ab der 20. Schwangerschaftswoche kann die Anwendung von Diflunisal Oligohydramnion verursachen, das durch eine fetale Nierenfunktionsstörung ausgelöst wird. Dies kann kurz nach Beginn der Behandlung auftreten und ist in der Regel nach dem Absetzen der Behandlung reversibel. Darüber hinaus gab es Berichte über eine Verengung des Ductus arteriosus nach einer Behandlung im zweiten Trimester der Schwangerschaft; die meisten dieser Fälle klangen nach dem Absetzen der Behandlung ab. Im ersten und zweiten Trimester der Schwangerschaft sollte Diflunisal daher nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. Wenn eine Behandlung mit Diflunisal erforderlich ist, sollte eine pränatale Überwachung auf Oligohydramnion und Verengung des Ductus arteriosus ab der 20. Schwangerschaftswoche bis zum dritten Trimester der Schwangerschaft (Woche 28) erfolgen, ab dem Diflunisal kontraindiziert ist. Die Behandlung mit Diflunisal muss abgebrochen werden, wenn Oligohydramnion oder eine Verengung des Ductus arteriosus festgestellt wird.

Während des dritten Trimesters der Schwangerschaft können alle Prostaglandinsynthesehemmer dazu führen, dass der Fötus Folgendem ausgesetzt wird:

- kardiopulmonaler Toxizität (vorzeitige[r] Verengung/Verschluss des Ductus arteriosus und pulmonale Hypertonie);
- Nierenfunktionsstörung (siehe oben);

und dass die Mutter und das Neugeborene am Ende der Schwangerschaft Folgendem ausgesetzt werden:

- einer möglichen Verlängerung der Blutungszeit, wobei es sich um einen Antiaggregationseffekt handelt, der auch bei sehr niedrigen Dosen auftreten kann;
- Hemmung der Uteruskontraktionen, die zu verzögerten oder verlängerten Wehen führt.

Daher ist Diflunisal während des dritten Trimesters der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Diflunisal geht in einem solchen Ausmaß in die Muttermilch über, dass Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/den gestillten Säugling wahrscheinlich sind. Diflunisal darf während der Stillzeit nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Die Anwendung von Diflunisal kann die weibliche Fertilität beeinträchtigen und wird bei Frauen, die versuchen, schwanger zu werden, nicht empfohlen. Bei Frauen, die Schwierigkeiten mit der Empfängnis haben oder bei denen eine Unfruchtbarkeit untersucht wird, sollte das Absetzen von Diflunisal in Erwägung gezogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird davon ausgegangen, dass Diflunisal keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten und wichtigsten Nebenwirkungen, die für Diflunisal berichtet wurden, sind gastrointestinale Nebenwirkungen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach MedDRA-Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt, wobei die Standard-Aufschlüsselung verwendet wird: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle : Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Sehr selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Virale Gastroenteritis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Thrombozytopenie, Neutropenie, Agranulozytose, Anämie aplastisch, hämolytische Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Akute anaphylaktische Reaktion mit Bronchospasmus, Angioödem, Hypersensitivitätsvaskulitis, Überempfindlichkeitssyndrom	
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Halluzinationen, Nervosität, Verwirrtheit	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Somnolenz, Schlaflosigkeit	Vertigo, Schwindel, Parästhesie	
Augenerkrankungen		Okuläre Hypertonie	Vorübergehende Sehstörungen, einschließlich verschwommenen Sehens	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus		
Herzerkrankungen		Herzinsuffizienz	Palpitationen, Synkope	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie		Allergische Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Dyspnoe	Rhinitis, Asthma
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Dyspepsie	Gastrointestinale Schmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Flatulenz, gastrointestinale Perforation und Blutungen, gastroösophageale Refluxerkrankung	Peptisches Ulkus, Anorexie, Gastritis, Hämatemesis, Melaena, ulzerative Stomatitis, Exazerbation von Kolitis und Morbus Crohn	
Leber- und Gallenerkrankungen			Ikterus (manchmal mit Fieber), Cholestase, Leberfunktionsstörung, Hepatitis	Transaminasen erhöht
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Ausschlag, Schwitzen, Dermatitis, Erythem	Pruritus, trockene Schleimhäute, Stomatitis, Photosensitivität, Urtikaria, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermolysis acuta toxica, exfoliative Dermatitis	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Muskelkrämpfe	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Nierenversagen, Proteinurie	Dysurie, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Nephritis interstitiell, Hämaturie, nephritisches Syndrom	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung, Ödem, peripheres Ödem, Brustkorbschmerz, frühzeitige Sättigung,	Asthenie, Appetitmangel	
Untersuchungen		Okkultes Blut positiv, Hämatokrit erniedrigt		

Bei einigen wenigen mit Diflunisal behandelten Patienten wurde über ein offenkundiges Überempfindlichkeitssyndrom berichtet. Dieses Syndrom manifestiert sich wie folgt: Fieber, Schüttelfrost, Hautreaktionen unterschiedlicher Schwere, Veränderungen der Leberfunktion, Ikterus, Leukopenie, Thrombozytopenie, Eosinophilie, disseminierte intravaskuläre Gerinnung, Nierenfunktionsbeeinträchtigung, Adenitis, Arthralgie, Myalgie, Arthritis, Anorexie, Desorientiertheit.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die häufigsten Anzeichen und Symptome, die bei einer Überdosierung beobachtet wurden, sind Benommenheit, Schwindelgefühl, Erbrechen, Übelkeit, epigastrischer Schmerz, gastrointestinale Blutung, Diarrhö, Hyperventilation, Tachykardie, Schwitzen, Tinnitus, Desorientiertheit, Stupor, Erregung und Koma. Über verminderte Urinausscheidung und Herz- und Atemstillstand wurde ebenfalls berichtet. Die niedrigste Dosis von Diflunisal allein, bei der über Tod berichtet wurde, betrug 15 g. Zudem wurde über Tod infolge einer gemischten Arzneimittelüberdosis berichtet, die 7,5 g Diflunisal enthielt.

Im Falle einer kürzlichen Überdosierung sollte der Magen durch Einleiten von Erbrechen oder durch eine Magenspülung entleert werden. Der Patient sollte sorgfältig beobachtet und symptomatisch und unterstützend behandelt werden.

Es sollte versucht werden, die Nierenfunktion aufrechtzuerhalten, um die Ausscheidung des Arzneimittels über den Urin zu erleichtern. Aufgrund der hohen Proteinbindung wird eine Hämodialyse nicht empfohlen. Die Nieren- und Leberfunktion sowie der klinische Zustand des Patienten sollten überwacht werden. Konvulsionen sollten mit Antiepileptika behandelt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Salicylsäure und Derivate.

ATC-Code: N02BA11

Wirkmechanismus

Diflunisal ist ein wirkstarker Stabilisator des tetrameren Transthyretins (TTR), das das Tetramer wirksam gegen den Zerfall in die TTR-Monomere stabilisiert, die für die Pathologie der Amyloidose verantwortlich sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Methodik

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Diflunisal wurden in einer internationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie untersucht. n = 130 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten 2 Jahre lang 250 mg entweder Diflunisal zweimal täglich (n = 64) oder ein entsprechendes Placebo (n = 66). Die Patienten waren zwischen 18 und 75 Jahre alt, wiesen eine durch Biopsie nachgewiesene Amyloid-Ablagerung, eine Positivität in Bezug auf TTR-Genmutation und klinische Anzeichen einer peripheren oder autonomen Neuropathie auf und verbrachten routinemäßig mehr als 50 % ihrer Wachstunden außerhalb des Bettes oder des Stuhls (ECOG-Performance-Status < 3). Ausschlüsse erfolgten aufgrund alternativer Ursachen für sensomotorische Polyneuropathie, begrenzter Überlebenserwartung (< 2 Jahre), Lebertransplantation in der Anamnese, schwerer kongestiver Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV), Niereninsuffizienz (geschätzte Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) und eine laufende Antikoagulationstherapie. Die untersuchten Patienten wiesen folgende Mutationen auf: V30M (n = 71), L58H (n = 15), T60A (n = 15), S50R (n = 4), F64L (n = 4), D38A, S77Y, E89Q und V122I (jeweils n = 2), V30G, V32A, K35N, K35T, E42G, F44S, T49P, E54Q, V71A, Y78F, I84N, A97S und I107F (jeweils n = 1).

Der primäre Endpunkt, der Unterschied in der Progression der Polyneuropathie zwischen den Behandlungen, wurde anhand des Neuropathy Impairment Score plus 7 Nerventests (NIS+ 7) gemessen. Die Spanne der NIS+7-Scorewerte reicht von 0 Punkten (keine neurologischen Defizite) bis zu 270 Punkten (keine nachweisbare periphere Nervenfunktion).

Ergebnisse

Die Patienten hatten zu Studienbeginn (Ausgangswert) ein mittleres Alter von 60,2 Jahren und einen mittleren NIS+7-Score von 55,3 Punkten. 66,9 % der Patienten waren männlich und 78,5 % waren weiß. 122 der 130 Patienten (93,8 %) hatten eine familiäre Amyloid-Polyneuropathie (FAP) im Stadium 1 oder 2.

Die Merkmale zu Studienbeginn, die TTR-Genotypisierung und die Verteilung der Polyneuropathie-Stadien waren zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich. Fast ein Drittel (30,8 %) der Patienten benötigte Unterstützung beim Gehen, und vier Patienten in jeder Behandlungsgruppe waren auf einen Rollstuhl angewiesen (FAP-Stadium 3). Bezüglich der Ergebnismetriken bestanden bei der Aufnahme in die Studie zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

51,5 % der Patienten brachen die Behandlung mit dem Prüfpräparat vor Abschluss der zweijährigen Behandlungsdauer ab (42,2 % der Patienten, die infolge der Randomisierung mit Diflunisal behandelt wurden, und 60,6 % der Patienten, die infolge der Randomisierung mit Placebo behandelt wurden). Krankheitsprogression und orthoptische Lebertransplantation waren die Hauptgründe für Studienabbrüche. Die Auswertung ergab, dass dem Abbruch ein signifikant schlechterer Krankheitszustand vorausging. Bei den Patienten, die nach 12 Monaten abbrachen, war der 12-Monats-NIS+7-Score signifikant höher. Die ITT-Analyse ist nachstehend dargestellt:

Tabelle : *Ergebnisse der Längsschnittanalyse in der ITT-Population*

Variable	Wert zu Studienbeginn		Mittlere placebosubtrahierte Differenz in Monat 12 (95%-KI)	Mittlere placebosubtrahierte Differenz in Monat 24 (95%-KI)
	Diflunisal	Placebo		
NIS+7 (primärer Endpunkt)	51,57	59,00	6,4 (1,2, 11,6) p=0,017	18,0 (9,9, 26,2) (p < 0,001)

Es bestand keine Ergebniskorrelation in Bezug auf Geschlecht, geografischer Region und Schwere der Erkrankung bei Studienaufnahme.

Die meisten der untersuchten Patienten (77,7 %) wiesen eine der drei häufigsten TTR-Einzelvarianten auf. Es gibt mindestens 100 weitere potenzielle Einzelmutationen, die mit dem Potenzial zur Verursachung einer TTR-Amyloidose assoziiert sind. Davon waren 19 in der Studie repräsentiert. Es wird davon ausgegangen, dass der Wirkmechanismus von Diflunisal auf alle TTR-Varianten übertragen werden kann und die Studienergebnisse unabhängig von der zugrunde liegenden Mutation gültig sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bei Anwendung in therapeutischen Dosen wird Diflunisal nahezu vollständig resorbiert. Die maximalen Plasmakonzentrationen treten innerhalb von 2 bis 3 Stunden auf. Nahrung beeinflusst die Resorptionsrate von Diflunisal, nicht jedoch das Ausmaß der Resorption.

Verteilung

Der Grad der Proteinbindung im Plasma ist hoch; ca. 98-99 % des Diflunisals im Plasma sind an Proteine gebunden.

Bei der klinischen Dosis von 250 mg zweimal täglich werden nach 4-5 Tagen konstante Steady-State-Plasmaspiegel von Diflunisal erreicht, und die Eliminationshalbwertszeit von Diflunisal im Plasma beträgt 8-10 Stunden. Bei wiederholt höheren Diflunisal-Dosen zweimal täglich sind die Zeit bis zu Steady-State-Konzentrationen von Diflunisal und die Eliminationshalbwertszeit von Diflunisal im Plasma dosisproportional erhöht.

Biotransformation

Im menschlichen Plasma wurden keine Metaboliten von Diflunisal nachgewiesen. Diflunisal wird hauptsächlich in der Leber durch Phase-II-Konjugationsenzyme in hohem Maße metabolisiert, und im Urin wurden Diflunisal-Konjugate nachgewiesen.

Elimination

Beim Menschen wird Diflunisal hauptsächlich zu zwei Glucuronidkonjugaten und einem Sulfatkonjugat metabolisiert, die wasserlöslich sind und über den Urin ausgeschieden werden. Diflunisal wird zudem in geringeren Mengen (etwa 5 % der gegebenen Dosis) über den Urin ausgeschieden. Es wird nicht erwartet, dass Alter, Gewicht, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit nennenswerte Auswirkungen auf die Elimination von Diflunisal haben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die nichtklinischen Daten außer den in anderen Abschnitten dieser Zusammenfassung der Merkmale (Fachinformation) enthaltenen Informationen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Auf der Grundlage der Dosen/humanäquivalenten Dosen waren die Expositionen bei den NOAEL-Werten (*No Observed Adverse Effect Levels*, Dosen ohne beobachtete schädliche Wirkungen) in den verschiedenen Studien jedoch nur geringfügig höher oder sogar niedriger als bei Patienten, die die für Menschen empfohlene maximale Dosis erhielten.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Diflunisal ließ keine Wirkungen auf die Fertilität bei Ratten erkennen; es wurde jedoch gezeigt, dass es die Dauer der Trächtigkeit bei Ratten verlängert. Diflunisal ließ keine Entwicklungstoxizität bei Mäusen, Ratten und Javaneraffen erkennen. Ausschließlich bei Kaninchen wurde schwere hämolytische Anämie der Mutter induziert, was zu Entwicklungstoxizitäten bei Föten führte.

Toxizität bei Jungtieren

Die Daten deuten darauf hin, dass Diflunisal für neugeborene Ratten und Hunde toxischer ist als für erwachsene Tiere.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose (E 460) (PH 101)
 Vorverkleisterte Stärke (E 1422)
 Croscarmellose-Natrium (E 468)
 Hochdisperses hydrophobes Siliciumdioxid (E 551)
 Magnesiumstearat
 Hydroxypropylmethylcellulose (E 464) 2910 E5/Hypromellose

Macrogol 3350 (E 1521)
Titandioxid (E 171)
Gelborange-Aluminiumlack (E 110)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen erforderlich. Zum Schutz vor Licht in der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit kindergesichertem Originalitäts-Schraubverschluss aus Polypropylen mit einem Einsatz. Packungsgröße: 100 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/25/1929/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ERSTZULASSUNG

/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18.07.2025

10. STAND DER INFORMATION

07/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig