

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DIFICLIR 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Fidaxomicin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Kapselförmige, 14 mm lange Tabletten mit weißer bis grauweißer Färbung und der Prägung „FDX“ auf der einen und „200“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DIFICLIR ist indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von *Clostridium-difficile*-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) (siehe Abschnitt 5.1).

Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg (eine Tablette) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte DIFICLIR bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte DIFICLIR bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

DIFICLIR ist zum Einnehmen.

DIFICLIR kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerer Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine schwere allergische Reaktion während der Behandlung mit DIFICLIR auftritt, soll das Arzneimittel abgesetzt und geeignete Maßnahmen sollen ergriffen werden. Einige Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen berichteten über eine Allergie gegen Makrolide in der Vorgeschichte. Fidaxomicin sollte bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Makrolide mit Vorsicht angewendet werden.

Da nur begrenzte klinische Daten vorliegen, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte Fidaxomicin bei Patienten mit pseudomembranöser Kolitis, fulminanter oder lebensbedrohlicher CDI mit Vorsicht angewendet werden.

Es gibt keine Daten zu Patienten mit begleitender chronisch-entzündlicher Darmerkrankung. Aufgrund des Risikos einer verstärkten Resorption und des potentiellen Risikos von systemischen Nebenwirkungen sollte Fidaxomicin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Eine gleichzeitige Gabe von potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron und Amiodaron wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von P-gp-Inhibitoren auf Fidaxomicin

Fidaxomicin ist ein Substrat von P-gp. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis des P-gp-Inhibitors Ciclosporin A zusammen mit einer Einzeldosis Fidaxomicin bei gesunden Probanden resultierte in einem 4- bzw. 2-fachen Anstieg der C_{max} und AUC von Fidaxomicin sowie in einem 9,5- bzw. 4-fachen Anstieg der C_{max} und AUC des aktiven Hauptmetaboliten OP-1118. Da die klinische Relevanz dieser erhöhten Exposition unklar ist, wird eine gleichzeitige Gabe von starken P-gp-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron und Amiodaron nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Einfluss von Fidaxomicin auf P-gp-Substrate

Fidaxomicin ist möglicherweise ein leichter bis moderater Inhibitor von intestinalem P-gp. Fidaxomicin (200 mg zweimal täglich) hatte einen geringen, jedoch klinisch nicht relevanten Einfluss auf die Digoxin-Exposition. Allerdings kann ein stärkerer Effekt auf P-gp-Substrate mit geringerer Bioverfügbarkeit und höherer Sensitivität gegenüber intestinaler P-gp-Inhibition wie Dabigatranetexilat nicht ausgeschlossen werden.

Einfluss von Fidaxomicin auf andere Transporter

Fidaxomicin hat keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Exposition von Rosuvastatin, einem Substrat für die Transporter OATP2B1 und BCRP. Die gleichzeitige Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin zweimal täglich und einer Einzeldosis von 10 mg Rosuvastatin bei gesunden Probanden hatte keine klinisch signifikante Auswirkung auf die AUC_{inf} von Rosuvastatin.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Fidaxomicin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von DIFICLIR während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fidaxomicin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Obwohl anzunehmen ist, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, da die systemische Exposition von Fidaxomicin gering ist, kann ein Risiko für das Neugeborene oder den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit DIFICLIR verzichtet werden soll / die Behandlung mit DIFICLIR zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Untersuchungen an Ratten ergaben, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

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

DIFICLIR hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Erbrechen, Übelkeit und Obstipation.

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in Tabellenform

Tabelle 1 enthält die Nebenwirkungen, die unter zweimal täglicher Verabreichung von Fidaxomicin im Rahmen der Behandlung von *C. difficile*-Infektionen auftraten, gemeldet für mindestens zwei Patienten, nach Systemorganklasse.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: 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 ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Überblick über Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Hautausschlag, Juckreiz	Überempfindlichkeitsreaktionen (Angioödeme, Dyspnoe)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitabnahme	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Geschmacksstörung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit, Obstipation	Völlegefühl, Flatulenz, Mundtrockenheit	
Leber- und Gallenerkrankungen		Anstieg der Alaninaminotransferase	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Akute Hypersensitivitätsreaktionen, wie Angioödem und Dyspnoe, wurden nach Erteilung der Zulassung berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während klinischer Studien oder aus Post-Marketing Daten wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei einer akuten Überdosierung berichtet. Dennoch kann die Gefahr von Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden und daher wird zu den üblichen unterstützenden Maßnahmen geraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva, Antibiotika, ATC-Code: A07AA12

Wirkmechanismus

Fidaxomicin ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Makrozykline.

Fidaxomicin ist bakterizid wirksam und hemmt die RNA-Synthese durch die bakterielle RNA-Polymerase. Es beeinflusst die RNA-Polymerase an anderer Stelle als Rifamycine. Die Hemmung der RNA-Polymerase von Clostridien tritt in einer Konzentration ein, die 20-mal niedriger ist als bei dem entsprechenden Enzym von *E. coli* (1 µM vs. 20 µM). Dies erklärt zum Teil die signifikante Spezifität der Aktivität von Fidaxomicin. Es wurde gezeigt, dass Fidaxomicin die Sporulation von *C. difficile in vitro* hemmt.

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische (PK/PD) Beziehung

Fidaxomicin ist ein lokal wirksames Arzneimittel. Als topisches Arzneimittel kann keine systemische PK/PD-Beziehung bestimmt werden, jedoch zeigen *In-vitro*-Daten, dass Fidaxomicin über eine zeitabhängige bakterizide Aktivität verfügt und dass die Zeit über der MHK der Parameter mit der größtmöglichen Aussagekraft zur klinischen Wirksamkeit ist.

Breakpoint-Werte

Fidaxomicin ist ein topisch wirksames Arzneimittel, das nicht zur Behandlung systemischer Infektionen angewendet werden kann. Daher ist eine Bestimmung von klinischen Breakpoint-Werten nicht relevant. Der epidemiologische Cut-off-Wert für Fidaxomicin und *C. difficile* zur Unterscheidung der Wildtyp-Population von Isolaten mit erworbenen Resistenzeigenschaften liegt bei $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobielles Wirkspektrum

Fidaxomicin ist ein Antibiotikum mit engem Wirkspektrum und bakterizider Wirkung gegen *C. difficile*. Die MHK₉₀ von Fidaxomicin gegenüber *C. difficile* liegt bei 0,25 mg/l und die MHK₉₀ des Hauptmetaboliten OP-1118 bei 8 mg/l. Gram-negative Erreger sind intrinsisch nicht gegenüber Fidaxomicin empfindlich.

Auswirkungen auf die Darmflora

Studien zeigten, dass die Behandlung mit Fidaxomicin keinen Einfluss auf die *Bacteroides*-Konzentrationen oder andere wichtige Komponenten der Mikrobiota im Stuhl von CDI-Patienten hatte.

Resistenzmechanismus

Es sind keine übertragbaren Elemente bekannt, die eine Resistenz gegenüber Fidaxomicin verleihen. Darüber hinaus wurden keinerlei Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotikaklassen entdeckt, einschließlich Betalaktame, Makrolide, Metronidazol, Chinolone, Rifampicin und Vancomycin. Spezifische Mutationen der RNA-Polymerase sind mit einer verminderten Empfindlichkeit für Fidaxomicin verbunden.

Klinische Wirksamkeit

In den zulassungsentscheidenden klinischen Studien wurde die Rezidivrate in den 30 Tagen nach der Behandlung als sekundärer Endpunkt untersucht. Die Rezidivrate (einschließlich Rückfälle) war unter Fidaxomicin signifikant geringer (14,1% versus 26,0% mit einem 95%-KI von [-16,8%; -6,8%]); allerdings waren diese Studien nicht prospektiv zum Nachweis der Prävention einer Reinfektion mit einem neuen Stamm angelegt.

Beschreibung der Patientenpopulation in klinischen Prüfungen

In den beiden klinischen Prüfungen an Patienten mit CDI waren 47,9% (479/999) der Patienten (Per-Protokoll-Kollektiv) ≥ 65 Jahre alt und 27,5% (275/999) der Patienten wurden während des Untersuchungszeitraums gleichzeitig mit weiteren Antibiotika behandelt. 24% der Patienten erfüllten in der Ausgangslage mindestens eines der folgenden drei Kriterien zur Bewertung des Schweregrads: Körpertemperatur $> 38,5$ °C, Leukozytenzahl > 15.000 oder Kreatininkonzentration $\geq 1,5$ mg/dl. Patienten mit fulminanter Kolitis und Patienten mit mehreren CDI-Episoden (definiert als mehr als eine vorangegangene Episode innerhalb der vergangenen 3 Monate) waren von der Teilnahme an den Studien ausgeschlossen.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Fidaxomicin von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen bei der durch *C. difficile* verursachten Enterokolitis zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit beim Menschen ist nicht bekannt. Bei gesunden Erwachsenen beträgt die C_{max} nach Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin etwa 9,88 ng/ml und die AUC_{0-t} 69,5 ng x h/ml mit einer T_{max} von 1,75 Stunden. Bei Patienten mit CDI fallen die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin und seinem Hauptmetaboliten OP-1118 tendenziell 2- bis 6-mal höher aus als bei gesunden Erwachsenen. Nach Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin alle 12 Stunden über 10 Tage war eine sehr begrenzte Akkumulation von Fidaxomicin oder OP-1118 im Plasma zu beobachten.

Die C_{max} von Fidaxomicin und OP-1118 im Plasma fiel nach einer fettreichen Mahlzeit um 22% bzw. 33% niedriger aus als im nüchternen Zustand, allerdings war das Ausmaß der Exposition (AUC_{0-t}) äquivalent.

Fidaxomicin und dessen Metabolit OP-1118 sind Substrate von P-gp.

In-vitro-Studien zeigten, dass Fidaxomicin und der Metabolit OP-1118 Inhibitoren, jedoch keine Substrate der Transporter BCPR, MRP2 und OATP2B1 sind. Im Rahmen der klinischen Anwendung hat Fidaxomicin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von Rosuvastatin, einem Substrat für OATP2B1 und BCRP (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Relevanz der Hemmung von MRP2 ist noch nicht bekannt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beim Menschen ist aufgrund der sehr begrenzten Resorption von Fidaxomicin nicht bekannt.

Biotransformation

Aufgrund der geringen systemischen Resorption von Fidaxomicin wurden keine ausführlichen Untersuchungen von Metaboliten im Plasma durchgeführt. Ein Hauptmetabolit, OP-1118, wird durch Hydrolyse des Isobutyrylestere gebildet. *In-vitro*-Studien zum Metabolismus zeigten, dass die Bildung von OP-1118 nicht von CYP450-Enzymen abhängig ist. Dieser Metabolit zeigt ebenfalls antibiotische Aktivität (siehe Abschnitt 5.1).

Fidaxomicin bewirkt *in vitro* weder eine Induktion noch eine Inhibition von CYP450-Enzymen.

Elimination

Nach einmaliger Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin wurde der größte Teil der verabreichten Dosis (mehr als 92%) in Form von Fidaxomicin oder seines Metaboliten OP-1118 (66%) im Stuhl nachgewiesen. Die Haupteliminationswege für systemisch verfügbares Fidaxomicin sind nicht beschrieben. Die Elimination über den Urin ist zu vernachlässigen (<1%). Im menschlichen Urin waren nur sehr geringe Konzentrationen an OP-1118 und kein Fidaxomicin nachweisbar. Die Halbwertszeit von Fidaxomicin beträgt etwa 8-10 h.

Spezielle Patientenpopulationen

Die Plasmaspiegel scheinen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt) erhöht zu sein. Die Spiegel von Fidaxomicin und OP-1118 lagen bei Patienten ≥ 65 Jahre um das zweifache höher, verglichen mit Patienten < 65 Jahre. Diese Unterschiede werden als nicht klinisch relevant erachtet.

Begrenzte Daten von Patienten mit anamnestisch aktiver chronischer Leberzirrhose im Rahmen der Phase-3-Studien zeigen, dass die Plasmaspiegel von Fidaxomicin und OP-1118 im Vergleich zu nicht-zirrhosen Patienten im Median etwa um das 2- bis 3-Fache höher liegen.

Begrenzten Daten zufolge besteht zwischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) und Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min) hinsichtlich der Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin oder OP-1118 kein wesentlicher Unterschied.

Begrenzten Daten zufolge haben Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit auf die Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin oder OP-1118 keinen wesentlichen Einfluss.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität ließen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Reproduktions- und Fertilitätsparameter von Ratten, die mit Fidaxomicin-Dosen bis zu 6,3 mg/kg/Tag (intravenös) behandelt wurden, zeigten keine statistisch signifikanten Abweichungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Hyprolose
Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.)
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat

Umhüllung:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talkum
Macrogol
Lecithin (Soja)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 x 1 Filmtablette in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

20 x 1 Filmtablette in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/733/003-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. Dezember 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. August 2016

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJJ}

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

SCHACHTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DIFICLIR 200 mg Filmtabletten
Fidaxomicin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 200 mg Fidaxomicin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 x 1 Filmtablette.
20 x 1 Filmtablette.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/733/003 100 x 1 Filmtablette
EU/1/11/733/004 20 x 1 Filmtablette

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT

dificlir

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DIFICLIR 200 mg Filmtabletten
Fidaxomicin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Astellas

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

DIFICLIR 200 mg Filmtabletten

Fidaxomicin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist DIFICLIR und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von DIFICLIR beachten?
3. Wie ist DIFICLIR einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist DIFICLIR aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist DIFICLIR und wofür wird es angewendet?

DIFICLIR ist ein Antibiotikum, das den Wirkstoff Fidaxomicin enthält.

DIFICLIR wird bei Erwachsenen angewendet zur Behandlung von Infektionen der Dickdarmschleimhaut (Kolon) mit bestimmten Bakterien, die *Clostridium difficile* genannt werden. Diese schwerwiegende Erkrankung kann zu schmerzhaftem, starkem Durchfall führen. DIFICLIR wirkt durch Abtötung der ursächlich für die Infektion verantwortlichen Bakterien und bewirkt einen Rückgang der damit verbundenen Durchfälle.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von DIFICLIR beachten?

DIFICLIR darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Fidaxomicin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie DIFICLIR einnehmen.

Sollten Sie Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion verspüren, wie Atemnot (Dyspnoe), Schwellungen des Gesichts oder des Rachens (Angioödem), schweren Hautausschlag oder schweren Juckreiz (Pruritus), beenden Sie die Einnahme von DIFICLIR und suchen Sie dringend medizinischen Rat bei Ihrem Arzt, Apotheker oder Ihrer örtlichen Krankenhaus-Notfallambulanz (siehe Abschnitt 4).

Wenn Sie allergisch gegen Makrolide (eine Klasse von Antibiotika) sind, fragen Sie Ihren Arzt vor der Einnahme dieses Arzneimittels um Rat. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob dieses Arzneimittel für Sie geeignet ist.

Wenn Sie unter Nieren- oder Leberproblemen leiden, fragen Sie bitte Ihren Arzt vor der Einnahme dieses Arzneimittels um Rat. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob dieses Medikament für Sie geeignet ist.

Wenn Sie neben der Infektion der Dickdarmschleimhaut auch unter einer Entzündung des Darms (chronisch-entzündliche Darmerkrankung) leiden, fragen Sie bitte Ihren Arzt vor der Einnahme dieses Medikaments um Rat. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob dieses Medikament für Sie geeignet ist.

Zur Anwendung von Fidaxomicin in schweren Fällen der Erkrankung (z. B. pseudomembranöse Kolitis) liegen begrenzte Daten vor. Ihr Arzt weiß, ob Ihre Erkrankung in die schweren Kategorien fällt, und wird Ihnen mitteilen, ob dieses Medikament für Sie geeignet ist.

Kinder und Jugendliche

DIFICLIR soll nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden, da keine Erfahrungen zu dieser Anwendung in dieser Patientengruppe vorliegen.

Einnahme von DIFICLIR zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Die Blutspiegel von DIFICLIR können durch andere Arzneimittel, die Sie einnehmen, beeinflusst werden und die Blutspiegel anderer Arzneimittel können durch die Einnahme von DIFICLIR beeinflusst werden. Zu diesen Arzneimitteln gehören unter anderem:

- Ciclosporin (Arzneimittel zur Abschwächung der Immunreaktionen des Körpers, eingesetzt z. B. nach einer Organ- oder Knochenmarktransplantation, bei Schuppenflechte oder Ekzemen sowie bei rheumatoider Arthritis oder nephrotischem Syndrom)
- Ketoconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Erythromycin (Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs, der Atemwege und der Haut)
- Clarithromycin (Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen der Atemwege, des Rachens und der Nebenhöhlen, von Haut- und Weichteilinfektionen sowie von *Helicobacter pylori*-Infektionen bei Zwölffingerdarm- oder Magengeschwüren)
- Verapamil (Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder zur Vorbeugung von Anfällen mit Schmerzen im Brustkorb oder nach einem Herzinfarkt zur Verhinderung eines weiteren Herzinfarkts)
- Dronedaron und Amiodaron (Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen)
- Dabigatranetexilat (Arzneimittel zur Vorbeugung der Bildung von Blutgerinnseln nach künstlichem Hüft- oder Kniegelenkersatz)

Sie sollten DIFICLIR nicht in Kombination mit den genannten Arzneimitteln einnehmen, es sei denn, Ihr Arzt rät Ihnen dazu. Sollten Sie eines der genannten Arzneimittel verwenden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Medikaments Ihren Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie sollten DIFICLIR nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihr Arzt rät Ihnen dazu. Der Grund ist, dass nicht bekannt ist, ob Fidaxomicin Ihrem Kind schaden kann.

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten schwanger zu sein, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Fidaxomicin in die Muttermilch übergeht. Allerdings wird dies nicht erwartet. Wenn Sie stillen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird nicht erwartet, dass DIFICLIR Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigt.

3. Wie ist DIFICLIR einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die empfohlene Dosis beträgt eine Tablette (200 mg) zweimal täglich (eine Tablette alle 12 Stunden) über 10 Tage. Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut mit einem Glas Wasser ein. Sie können DIFICLIR vor, während oder nach einer Mahlzeit einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von DIFICLIR eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben als Sie sollten, sprechen Sie mit einem Arzt. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit zum Arzt, damit dieser weiß, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von DIFICLIR vergessen haben

Nehmen Sie die Tablette, sobald Sie daran denken, außer es ist Zeit für die nächste Dosis. In diesem Fall lassen Sie die vergessene Dosis aus. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von DIFICLIR abbrechen

Beenden Sie die Einnahme von DIFICLIR nur, wenn Ihr Arzt Sie dazu angewiesen hat.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel ein, bis der Behandlungszyklus abgeschlossen ist, auch wenn Sie sich bereits besser fühlen.

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels zu früh beenden, kann es sein, dass die Infektion wieder auftritt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es kann eine schwerwiegende allergische Reaktion auftreten mit Atemnot (Dyspnoe), Schwellungen des Gesichts oder des Rachens (Angioödem), schwerwiegenden Rötungen oder schwerwiegendem Juckreiz (Pruritus) (siehe Abschnitt 2). Falls derartige Reaktionen auftreten, beenden Sie die Einnahme von DIFICLIR und suchen Sie dringend medizinischen Rat bei Ihrem Arzt, Apotheker oder Ihrer örtlichen Krankenhaus-Notfallambulanz.

Die am **häufigsten** berichteten **Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)** sind Erbrechen, Übelkeit und Verstopfung.

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind die folgenden:

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Appetitlosigkeit
- Benommenheit, Kopfschmerzen
- Mundtrockenheit, Veränderungen des Geschmacksempfindens (Dysgeusie)
- Völlegefühl, Blähungen (Flatulenz)
- Bestimmte Blutuntersuchungen können veränderte Werte zeigen, z. B. einen Anstieg der Leberenzyme (Alanin-Aminotransferase).
- Hautausschlag, Juckreiz (Pruritus)

Nebenwirkungen nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Schwellungen des Gesichts oder des Rachens (Angioödem), Atemnot (Dyspnoe)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist DIFICLIR aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was DIFICLIR enthält

- Der Wirkstoff ist: Fidaxomicin. Jede Filmtablette enthält 200 mg Fidaxomicin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Stärke (Mais), Hyprollose, Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.), Carboxymethylstärke-Natrium und Magnesiumstearat.
Umhüllung: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol und Lecithin (Soja).

Wie DIFICLIR aussieht und Inhalt der Packung

DIFICLIR 200 mg Filmtabletten sind kapselförmige Tabletten mit weißer bis grauweißer Färbung und „FDX“ auf der einen und „200“ auf der anderen Seite.

DIFICLIR ist erhältlich in:

100 x 1 Filmtablette in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

20 x 1 Filmtablette in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Niederlande

Hersteller

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Niederlande

Falls weitere Informationen über dieses Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: +359 2 862 53 72

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +420 236 080300

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: +49 (0)89 454401

Eesti

Astellas Pharma a/s
Taani
Tel: +45 4343 0355

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 02 921381

Κύπρος**Lietuva**

Astellas Pharma a/s
Danija
Tel: +45 4343 0355

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1577 8200

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: +356 21 447184

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: +31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 6676 4600

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 401 1400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Astellas Pharma AB
Tel: +46 (0)40-650 15 00

Latvija
Astellas Pharma a/s
Dānija
Tel: +45 4343 0355

United Kingdom
Astellas Pharma Ltd.
Tel: +44 (0) 203 379 8700

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im {MM/JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.