

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

DIFICLIR 200 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg fidaksomicin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se avsnitt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite eller elfenbenshvite, kapselformede tabletter på 14 mm med «FDX» på den ene siden og «200» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

DIFICLIR er indisert hos voksne for behandlingen av *Clostridium difficile*-infeksjoner (CDI), også kjent som *C. difficile*-assosiert diaré (CDAD) (se pkt. 5.1).

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne og eldre (≥ 65 år)

Anbefalt dose er 200 mg (én tablett) administrert to ganger om dagen (én tablett hver 12. time) i 10 dager.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering ansees å være nødvendig. Siden det foreligger kun begrensede kliniske data for denne populasjonen, bør DIFICLIR brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering ansees å være nødvendig. Siden det foreligger kun begrensede kliniske data for denne populasjonen, bør DIFICLIR brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av fidaksomicin hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

DIFICLIR er ment for oral bruk.

DIFICLIR kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i avsnitt 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det har blitt rapportert om overfølsomhetsreaksjoner, herunder alvorlig angioødem (se pkt. 4.8). Hvis det oppstår en alvorlig allergisk reaksjon under behandling med DIFICLIR, skal legemidlet seponeres og egnet behandling igangsettes.

Noen pasienter med overfølsomhetsreaksjoner rapporterte om tidligere allergi overfor makrolider. Fidaksomicin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent allergi overfor makrolider.

Siden det foreligger kun begrensede kliniske data, bør fidaksomicin brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller middels til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Siden det foreligger kun begrensede kliniske data, bør fidaksomicin brukes med forsiktighet hos pasienter med pseudomembranøs kolitt eller fulminant eller livstruende CDI.

Det foreligger ikke data om pasienter med samtidig inflammatorisk tarmsykdom. Fidaksomicin bør brukes med forsiktighet hos disse pasientene på grunn av faren for forhøyet absorpsjon og den mulige faren for systemiske bivirkninger.

Samtidig administrering av potente P-glykoprotein-hemmere som cyklosporin, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, verapamil, dronedaron og amiodaron anbefales ikke (se pkt. 4.5 og 5.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av P-gp-hemmere på fidaksomicin

Fidaksomicin er et substrat av P-gp. Samtidig administrering av enkle doser av P-gp-hemmeren cyklosporin A og fidaksomicin hos friske frivillige forsøkspersoner førte henholdsvis til fire og to ganger økning av fidaksomicin C_{max} og AUC, og henholdsvis til 9,5 og 4 ganger økning av C_{max} og AUC av hovedmetabolitten OP-1118. Siden den kliniske relevansen av denne økningen i eksponering er uklar, anbefales ikke samtidig administrering av potente P-gp-hemmere, som for eksempel cyklosporin, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, verapamil, dronedaron og amiodaron (se pkt. 4.4 og 5.2).

Effekt av fidaksomicin på P-gp-substrater

Fidaksomicin kan være en mild til moderat hemmer av intestinalt P-gp.

Fidaksomicin (200 mg to ganger daglig) førte til en liten, men ikke klinisk relevant økning i eksponeringen for digoksin. En større effekt på P-gp-substrater med lavere biotilgjengelighet (som f.eks. dabigatran eteksilat), som er mer følsomme overfor P-gp-hemming, kan imidlertid ikke utelukkes.

Effekt av fidaksomicin på andre transportører

Fidaksomicin har ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen av rosuvastatin, som er et substrat for transportørene OATP2B1 og BCRP. Samtidig administrasjon av 200 mg fidaksomicin to ganger daglig og én enkeltdose på 10 mg rosuvastatin til friske personer hadde ingen klinisk signifikant effekt på AUC_{inf} for rosuvastatin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data tilgjengelig på bruk av fidaksomicin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på reproduksjonstoksisitet. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av DIFICLIR under graviditet.

Amming

Det er ukjent om fidaksomicin og dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponering av fidaksomicin er lav hos ammende mødre, men en risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med DIFICLIR skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Fidaksomicin hadde ingen effekt på fertilitet da det ble undersøkt hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

DIFICLIR har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er oppkast, kvalme og forstoppelse.

Tabelloppsummering av bivirkninger

Tabell 1 viser bivirkninger forbundet med administrasjon av fidaksomicin to ganger daglig ved behandling av *C. difficile*-infeksjon, rapportert hos minst to pasienter, presentert etter organklassesystem.

Frekvensen for bivirkninger er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10,000$ til $< 1/1,000$), svært sjeldne ($< 1/10,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensklasse presenteres bivirkningene i en rekkefølge med avtakende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Oppsummering av bivirkningene etter MedDRAs organklassesystem

MedDRA organklasse-system	Vanlige	Mindre vanlige	Frekvens ikke kjent
Forstyrrelser i immun-systemet		hudutslett, pruritus	overfølsomhetsreaksjoner (angioødem, dyspné)
Stoffskifte- og ernæringsbet ingede sykdommer		tap av matlyst	
Nevrologiske sykdommer		svimmelhet, hodepine, dysgeusi	
Gastrointestinale sykdommer	kvalme, oppkast, forstoppelse	abdominal distensjon, luft i magen, tørr munn	
Sykdommer i lever og galleveier		økt alaninaminotransferase	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Akutte overfølsomhetsreaksjoner, som angioødem og dyspné, har blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.3 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V

4.9 Overdosering

Det har ikke blitt rapportert om bivirkninger ved akutt overdose under kliniske studier eller i data etter markedsføring. Potensialet for bivirkninger kan imidlertid ikke utelukkes, og generelle støttende tiltak anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: legemidler mot diaré, intestinale antiinflammatoriske/antiinfeksiøse legemidler, antibiotika, ATC-kode: A07AA12

Virkningsmekanismen

Fidaksomicin er et antibiotikum som hører til den makrosykliske klassen av antibakterielle midler. Fidaksomicin er bakteriedrepende og hemmer RNA-syntese ved bakteriell RNA-polymerase. Det forstyrrer RNA-polymerase på et annet sted enn tilfellet er med rifamyciner. Hemming av Clostridial RNA-polymerasen inntreffer ved en konsentrasjon som er 20 ganger lavere enn for *E. coli*-enzymet (1 µm sammenlignet med 20 µm), noe som delvis forklarer den signifikante spesifisiteten til fidaksomicin-aktivitet. Fidaksomicin har vist seg å hemme *C. difficile*-sporedannelse *in vitro*.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske (FK/FD) forhold

Fidaksomicin er et lokalt virkende legemiddel. Som et topisk legemiddel, kan ikke systemiske FK/FD-forhold fastslås. *In vitro*-data viser imidlertid at fidaksomicin har tidsavhengig bakteriedrepende virkning, og de tyder på at tiden over MIC (minste hemmende konsentrasjon) kan være faktoren som best forutsier den kliniske effekten.

Breakpoint

Fidaksomicin er et lokalt virkende legemiddel som ikke kan brukes til å behandle systemiske infeksjoner. Det er derfor ikke relevant å fastslå klinisk breakpoint. Den epidemiologiske avskjæringsverdien for fidaksomicin og *C. difficile*, som skiller villtype-populasjonen fra isolater med ervervede resistenstrekk, er $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobielt spektrum

Fidaksomicin er et smalspektret antimikrobielt legemiddel med bakteriedrepende virkning mot *C. difficile*. Fidaksomicin har en MIC₉₀ på 0,25 mg/l mot *C. difficile*, og dets hovedmetabolitt, OP-1118, har en MIC₉₀ på 8 mg/l. Gramnegative organismer er ikke påvirket av fidaksomicin.

Effekt på tarmflora

Studier har vist at behandling med fidaksomicin ikke påvirket *Bacteroides*-konsentrasjoner eller andre viktige mikroorganismer i CDI-pasienters avføring.

Resistensmekanismer

Det er ingen kjente overførbare elementer som gir resistens mot fidaksomicin. Man har heller ikke oppdaget noen kryssresistens med noen andre antibiotikaklasser, inkludert betalaktamer, makrolider,

metronidazol, quinoloner, rifampin og vankomycin. Spesifikke mutasjoner av RNA-polymerase er forbundet med redusert påvirkning fra fidaksomicin.

Klinisk effekt

I de pivotale kliniske studiene ble tilbakefallsraten i løpet av de første 30 dagene etter behandling vurdert som et sekundært sluttunkt. Tilbakefallsraten (inkludert forverringsperioder) var signifikant lavere med fidaksomicin (14,1 % versus 26,0 % med et 95 % KI på [-16,8 %, -6,8 %]). Disse studiene ble imidlertid ikke opprinnelig utformet for å påvise forebygging av ny infeksjon med en ny stamme.

Beskrivelse av pasientpopulasjonen i de kliniske studiene

I de to kliniske studiene av pasienter med CDI var 47,9 % (479/999) av pasientene (per protokollpopulasjon) \geq 65 år, og 27,5 % (275/999) av pasientene ble samtidig behandlet med antibiotika i studieperioden. 24 % av pasientene oppfylte ved baseline minst ett av de følgende tre kriteriene for gradering av alvorlighetsgrad: kroppstemperatur $>$ 38,5 °C, leukocytt-tall $>$ 15 000 eller kreatininverdi \geq 1,5 mg/dl. Pasienter med fulminant kolitt og pasienter med flere episoder (definert som mer enn én tidligere episode i løpet av de foregående 3 månedene) av CDI ble utelukket fra studiene.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultatene av studier med fidaksomicin i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen med enterokolitt forårsaket av *C. difficile*. Se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten hos mennesker er ukjent. Hos friske voksne er C_{max} ca. 9,88 ng/ml og AUC_{0-t} er 69,5 ng x t/ml etter administrasjon av 200 mg fidaksomicin, med en T_{max} på 1,75 timer. Hos CDI-pasienter pleier gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon for fidaksomicin og dets hovedmetabolitt OP-1118 å være to til seks ganger høyere enn hos friske voksne. Det var svært begrenset oppsamling av fidaksomicin eller OP-1118 i plasma etter administrasjon av 200 mg fidaksomicin hver 12. time i 10 dager.

C_{max} for fidaksomicin og OP-1118 i plasma var 22 % og 33 % lavere etter et måltid med høyt fettinnhold sammenlignet med fasting, men graden av eksponering (AUC_{0-t}) var tilsvarende.

Fidaksomicin og metabolitten OP-1118 er substrater av P-gp.

In vitro-studier har vist at fidaksomicin og metabolitten OP-1118 er hemmere av transportørene BCRP, MRP2 og OATP2B1, men ble ikke funnet å være substrater. Ved klinisk bruk har fidaksomicin ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen av rosuvastatin, som er et substrat for transportørene OATP2B1 og BCRP (se pkt. 4.5). Den kliniske relevansen av MRP2-hemming er ennå ikke kjent.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet hos mennesker er ukjent, på grunn av den svært begrensede absorpsjonen av fidaksomicin.

Biotransformasjon

Ingen utførlig analyse av metabolittene i plasma har blitt utført, på grunn av den lave systemiske absorpsjonen av fidaksomicin. En hovedmetabolitt, OP-1118, dannes ved hydrolyse av isobutyrylesteren. *In vitro* metabolismestudier viste at dannelsen av OP-1118 ikke er avhengig av CYP450-enzymmer. Denne metabolitten viser også antimikrobiell virkning (se pkt. 5.1).

Fidaksomicin induserer eller hemmer ikke CYP450-enzymmer *in vitro*.

Eliminering

Etter en enkeltdose på 200 mg fidaksomicin, var størsteparten av den administrerte dosen (over 92 %) gjenvunnet i avføringen som fidaksomicin eller dets metabolitt OP-1118 (66 %).

Hovedelimineringsveiene for systemisk tilgjengelig fidaksomicin har ikke blitt karakterisert.

Eliminering via urin er ubetydelig (<1 %). Kun svært lave nivåer av OP-1118 og ingen fidaksomicin var påviselig i urin hos mennesker. Halveringstiden for fidaksomicin er ca. 8–10 t.

Spesielle pasientpopulasjoner

Plasmakonsentrasjonene synes å være høyere hos eldre (alder \geq 65 år). Nivået av fidaxomicin og OP-1118 var rundt 2 ganger høyere hos pasienter \geq 65 år sammenlignet med pasienter < 65 år. Denne forskjellen vurderes ikke som klinisk relevant.

Begrensede data fra pasienter med en sykehistorie med aktiv kronisk levercirrhose i fase 3-studier viste at median plasmakonsentrasjon av fidaksomicin og OP-1118 kan være rundt henholdsvis 2 og 3 ganger høyere enn hos pasienter som ikke har cirrhose.

Begrensede data indikerer at det ikke finnes noen stor forskjell i plasmakonsentrasjonen av fidaksomicin eller OP-1118 hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min) og pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance \geq 50 ml/min).

Begrensede data indikerer at kjønn, vekt og rase ikke har noen stor effekt på plasmakonsentrasjonen av fidaksomicin eller OP-1118.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksisitet.

Reproduksjonsparametre og fertilitetsparametre viste ingen statistisk signifikante forskjeller hos rotter som ble behandlet med fidaksomicin med doser på opptil 6,3 mg/kg/dag (intravenøst).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjernen:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Stivelse (mais), pregelatinisert
Hydroksypropylcellulose
Butylhydroksytoluen
Natriumstivelseglykolat
Magnesiumstearat

Drasjering:

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Talkum
Polyetylen glykol
Lecitin (soya)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

30 ml HDPE-bokser med barnesikre polypropylenlokk som er forseglet med induksjonslukking; 20 filmdrasjerte tabletter per boks.

60 ml HDPE-bokser med barnesikre polypropylenlokk som er forseglet med induksjonslukking; 60 filmdrasjerte tabletter per boks.

100 x 1 filmdrasjert tablett i aluminium/aluminium perforerte enkeltdoseblistre.

20 x 1 filmdrasjert tablett i aluminium/aluminium perforerte enkeltdoseblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/733/001-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05/12/2011

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringsystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

DIFICLIR 200 mg filmdrasjerte tabletter
fidaksomicin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg fidaksomicin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

20 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjert tablett.
20 x 1 filmdrasjert tablett.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/733/001 20 filmdrasjerte tabletter
EU/1/11/733/002 60 filmdrasjerte tabletter
EU/1/11/733/003 100 x 1 filmdrasjerte tabletter
EU/1/11/733/004 20 x 1 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

dificlir

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HDPE-BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

DIFICLIR 200 mg filmdrasjerte tabletter
fidaksomicin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg fidaksomicin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

20 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESEIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/733/001 20 filmdrasjerte tabletter
EU/1/11/733/002 60 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

DIFICLIR 200 mg filmdrasjerte tabletter
fidaksomicin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Astellas

3. UTLØPSDATO

Utløpsdato

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

DIFICLIR 200 mg filmdrasjerte tabletter fidaksomicin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva DIFICLIR er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker DIFICLIR
3. Hvordan du bruker DIFICLIR
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer DIFICLIR
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva DIFICLIR er og hva det brukes mot

DIFICLIR er et antibiotikum som inneholder virkestoffet fidaksomicin.

DIFICLIR brukes hos voksne for å behandle infeksjoner i tykktarmens slimhinne med visse bakterier kalt *Clostridium difficile*. Denne alvorlige sykdommen kan medføre smertefull, alvorlig diaré. DIFICLIR virker ved å drepe bakteriene som forårsaker infeksjonen, og hjelper til med å redusere relatert diaré.

2. Hva du må vite før du bruker DIFICLIR

Bruk ikke DIFICLIR

- dersom du er allergisk overfor fidaksomicin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker DIFICLIR.

Dersom du tror du kan ha en alvorlig allergisk reaksjon, som pustevansker (dyspné), opphovning i ansikt eller hals (angioødem), alvorlig hudutslett eller kraftig kløe (pruritus), skal du slutte å ta DIFICLIR og umiddelbart søke medisinsk hjelp hos lege, apotek eller ved akuttmottaket på ditt lokale sykehus (se avsnitt 4).

Dersom du er allergisk overfor makrolider (en type antibiotika), be legen din om råd før du bruker dette legemidlet. Legen din kan fortelle deg om dette legemidlet passer for deg.

Dersom du har nyreproblemer eller leverproblemer, be legen din om råd før du bruker dette legemidlet. Legen din kan fortelle deg om dette legemidlet passer for deg.

Dersom du i tillegg til tykktarmsinfeksjonen også har en betennelse i tarmen (inflammatorisk tarmsykdom), be legen din om råd før du bruker dette legemidlet. Legen din kan fortelle deg om dette legemidlet passer for deg.

Det finnes begrensede data tilgjengelig vedrørende bruken av fidaksomicin ved alvorlige tilfeller av sykdommen (f.eks. pseudomembranøs kolitt). Legen vet om sykdommen din hører til de alvorlige kategoriene, og vil fortelle deg om dette legemidlet passer for deg.

Barn og ungdom

DIFICLIR bør ikke brukes av barn eller ungdom under 18 år, siden det ikke finnes informasjon om slik bruk i denne pasientgruppen.

Andre legemidler og DIFICLIR

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Nivået av DIFICLIR i blodet kan bli påvirket av andre legemidler som du tar, og nivået av andre legemidler i blodet kan bli påvirket av at du tar DIFICLIR. Eksempler på slike legemidler er:

- cyklosporin (et legemiddel som brukes til å hemme kroppens immunreaksjon, og som brukes f.eks. etter en organ- eller beinmargstransplantasjon, mot psoriasis eller eksem, eller mot revmatoid artritt eller nefrotisk syndrom)
- ketokonazol (et legemiddel som brukes til å behandle soppinfeksjoner)
- erytromycin (et legemiddel som brukes til å behandle øre-, nese-, hals-, bryst- og hudinfeksjoner)
- klaritromycin (et legemiddel som brukes til å behandle brystinfeksjoner, hals- og sinusinfeksjoner, hud- og vevsinfeksjoner og *Helicobacter pylori*-infeksjoner forbundet med tolvfingertarmsår eller magesår)
- verapamil (et legemiddel som brukes til å behandle høyt blodtrykk eller til å forebygge brystmerter, eller som brukes etter et hjerteslag for å forebygge et nytt slag)
- dronedaron og amiodaron (legemidler som brukes til å kontrollere hjerteslagene)
- dabigatran eteksilat (et legemiddel som brukes til å forebygge dannelse av blodpropp etter hoft- eller kneproteseoperasjon)

Du bør ikke bruke DIFICLIR sammen med noen av disse legemidlene, med mindre legen din sier noe annet. Dersom du bruker noen av disse legemidlene, be legen din om råd før du bruker dette legemidlet.

Graviditet og amming

Du bør ikke bruke DIFICLIR dersom du er gravid, med mindre legen din sier noe annet. Dette er fordi det ikke er kjent hvorvidt fidaksomicin kan skade spedbarnet ditt.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

Det er ikke kjent hvorvidt fidaksomicin utskilles i morsmelk, men det forventes ikke å være tilfelle. Dersom du ammer, be legen din eller apoteket om råd før du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

DIFICLIR forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

3. Hvordan du bruker DIFICLIR

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen er én tablett (200 mg) to ganger om dagen (én tablett hver 12. time) i 10 dager. Svelg tablettene hele sammen med et glass vann. Du kan ta DIFICLIR før, under eller etter måltider.

Dersom du tar for mye av DIFICLIR

Kontakt lege hvis du har tatt flere tabletter enn du skal. Ta med legemiddelpakningen slik at legen vet hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta DIFICLIR

Ta tablettene så snart du husker på det, unntatt hvis det er tid for neste dose. I så tilfelle skal du ikke ta den du har glemt. Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med DIFICLIR

Ikke slutt å ta DIFICLIR med mindre legen din har rådet deg til det.

Fortsett å ta dette legemidlet frem til den foreskrevne behandlingen er ferdig, selv om du skulle føle deg bedre.

Dersom du slutter å ta dette legemidlet for tidlig, kan infeksjonen komme tilbake.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan DIFICLIR forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det kan oppstå en alvorlig allergisk reaksjon, som kan omfatte pustevansker (dyspné), opphovning i ansikt eller hals (angioødem), kraftig utslett eller sterk kløe (pruritus) (se avsnitt 2). Hvis det oppstår en slik reaksjon, skal du slutte å ta DIFICLIR og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp hos lege, apotek eller ved akuttmottaket på ditt lokale sykehus.

De vanligste bivirkningene (kan forekomme hos opptil 1 av 10 mennesker) er oppkast, kvalme og forstoppelse.

Andre mulige bivirkninger:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 mennesker)

- tap av matlyst
- svimmelhet, hodepine
- tørr munn, endret smakssans (dysgeusi)
- oppblåsthet, luft i magen
- visse blodprøver kan vise endrede nivåer, f.eks. forhøyede leverenzzymer (alaninaminotransferase)
- hudutslett, kløe (pruritus)

Ikke kjente bivirkninger (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- opphovning i ansikt og hals (angioødem), pustevansker (dyspné)

Rapportering av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer DIFICLIR

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på emballasjen. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av DIFICLIR

- Virkestoff er fidaksomicin. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg fidaksomicin.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjernen: mikrokrystallinsk cellulose, pregelatinisert stivelse, hydroksypropylcellulose, butylhydroksytoluen, natriumstivelseglykolat og magnesiumstearat
Drasjering: polyvinylalkohol, titandioksid (E171), talkum, polyetylen glykol og lecitin (soya)

Hvordan DIFICLIR ser ut og innholdet i pakningen

DIFICLIR 200 mg filmdrasjerte tabletter er hvite eller elfenbenshvite, kapselformede tabletter med «FDX» på den ene siden og «200» på den andre siden.

DIFICLIR er tilgjengelig i:

30 ml plastbokser med lokk som er forseglet med barnesikret induksjonslukking; 20 filmdrasjerte tabletter per boks.

60 ml plastbokser med lokk som er forseglet med barnesikret induksjonslukking; 60 filmdrasjerte tabletter per boks.

100 x 1 filmdrasjerte tabletter i aluminium/aluminium perforerte enkeltdoseblistre.

20 x 1 filmdrasjerte tabletter i aluminium/aluminium perforerte enkeltdoseblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettes til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Astellas Pharma Kft.
Tel.: +36 1577 8200

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43430355

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

Astellas Pharma a/s
TaaniTel: +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

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

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

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

United Kingdom

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.