

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

DIFICLIR 200 mg филмирани таблетки

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg фидаксомицин (fidaxomicin).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Филмирана таблетка.

Таблетки с форма на капсула 14 mm, бели до почти бели на цвят, с вдлъбнато релефно означение „FDX“ от едната страна и „200“ от другата страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

DIFICLIR филмирани таблетки е показан за лечение на инфекции с *Clostridioides difficile* (CDI) познати също като *C. difficile*-асоциирана диария (CDAD) при възрастни и педиатрични пациенти с тегло най-малко 12,5 kg (вж. точки 4.2 и 5.1).

Трябва да се вземат предвид официалните указания за правилната употреба на антибиотици.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

##### *Възрастни*

##### Стандартна дозировка

Препоръчителната доза е 200 mg (една таблетка), приложена двукратно дневно (веднъж на всеки 12 часа) в продължение на 10 дни (вж. точка 5.1).

DIFICLIR 40 mg/ml гранули за перорална суспензия могат да се използват при възрастни пациенти, които имат трудности с поглъщането на таблетки.

##### Удължено импулсно дозиране

Приложение на фидаксомицин 200 mg таблетки два пъти дневно в дни 1-5 (без прием на таблетка в ден 6), след това веднъж дневно през ден в дни 7-25 (вж. точка 5.1).

Ако е пропусната доза, тя трябва да се приеме възможно най-скоро или, ако е приближило времето за следващата доза, приемът на таблетката трябва да се пропусне.

#### Специални популации

##### Старческа популация

Не се счита за необходимо коригиране на дозата. ( вж. точка 5.2)

##### *Бъбречно увреждане*

Не се счита за необходимо коригиране на дозата. Поради ограничените клинични данни при тази популация, фидаксомицин трябва да се използва с внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се счита за необходимо коригиране на дозата. Поради ограничените клинични данни при тази популация, фидаксомицин трябва да се използва с внимание при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### *Педиатрична популация*

Препоръчителната доза за педиатрични пациенти, които тежат най-малко 12,5 kg е 200 mg (една таблетка или 5 ml перорална суспензия) два пъти дневно (веднъж на всеки 12 часа) в продължение на 10 дни.

Намаляване на дозата е препоръчително при пациенти с телесно тегло по-малко от 12,5 kg. Вижте КХП на DIFICLIR 40 mg/ml гранули за перорална суспензия.

#### Начин на приложение

DIFICLIR е предназначен за перорално приложение.

Филмираните таблетки трябва да се приемат като цяла таблетка с вода.

Тя може да се приема със или без храна.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Реакции на свръхчувствителност

Съобщени са реакции на свръхчувствителност, включителни тежък ангиоедем (вж. точка 4.8).

Ако по време на лечение с фидаксомицин настъпи тежка алергична реакция, лекарственият продукт трябва да бъде спрян и да бъдат взети съответни мерки.

Някои пациенти с реакции на свръхчувствителност имат анамнеза за алергия към макролиди. Фидаксомицин трябва да се използва с внимание при пациенти с известна алергия към макролиди.

#### Чернодробно и бъбречно увреждане

Поради ограничените клинични данни, фидаксомицин трябва да се използва с внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане или умерено до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

#### Псевдомембранозен колит, фулминантна или животозастрашаваща CDI

Поради ограничените клинични данни, фидаксомицин трябва да се използва с внимание при пациенти с псевдомембранозен колит, фулминантна или животозастрашаваща CDI.

#### Едновременно приложение с мощни инхибитори на Р-гликопротеина

Не се препоръчва едновременното приложение на мощни инхибитори на Р-гликопротеина като циклоспорин, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, верапамил, дронедазон и амиодарон

(вж. точки 4.5 и 5.2). Препоръчва се внимание при съпътстващо приложение на фидаксомицин с мощни инхибитори на Р-гликопротеина.

#### Педиатрична популация

Само един педиатричен пациент на възраст под 6 месеца е бил с експозиция на фидаксоцимин в клиничните изпитвания. Следователно, фидаксомицин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти на възраст под 6 месеца.

Провеждане на тестове за откриване на колонизация или токсини на *C. difficile* не се препоръчва при деца под 1 година, поради високата честота на асимптоматична колонизация, освен ако не е налице тежка диария при кърмачета с рискови фактори за стаза, като например болест на Hirschsprung, оперирана анална атрезия или други тежки нарушения на моториката на червата. Трябва винаги да се търси възможна алтернативна етиология и наличието на ентероколит, причинен от *C. difficile* да бъде доказан.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ефект на инхибитори на Р-гр върху фидаксомицин

Фидаксомицин е субстрат на Р-гр. Едновременното приложение на единични дози на Р-гр инхибитора циклоспорин А и фидаксомицин при здрави доброволци води до 4- и 2-кратно увеличение съответно на  $C_{max}$  и AUC на фидаксомицин и до 9,5 и 4-кратно увеличение съответно на  $C_{max}$  и AUC на главния активен метаболит ОР-1118. Тъй като клиничното значение на това увеличение на експозицията не е ясно, едновременното приложение на мощни инхибитори на Р-гр, като циклоспорин, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, верапамил, дронедазон и амиодарон, не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### Ефект на фидаксомицин върху Р-гр субстрати

Фидаксомицин може да бъде слаб до умерен инхибитор на чревния Р-гр. Фидаксомицин (200 mg два пъти дневно) има малко, но клинично незначимо влияние върху експозицията на дигоксин. Въпреки това, по-голям ефект върху Р-гр субстрати с по-ниска бионаличност, по-чувствителни към чревното Р-гр инхибиране, като дабигатран етексилат, не може да се изключи.

#### Ефект на фидаксомицин върху други транспортери

Фидаксомицин няма клинично значим ефект върху експозицията на розувастатин, субстрат на транспортерите OATP2B1 и BCRP. Едновременното приложение на 200 mg фидаксомицин два пъти дневно с еднократна доза 10 mg розувастатин на здрави лица не води до клинично значим ефект върху AUC<sub>inf</sub> на розувастатин.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са проведени само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма налични данни от приложение на фидаксомицин при бременни жени. Проучвания с животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност. Като предпазна мярка се предпочита да се избягва употребата на фидаксомицин по време на бременност.

#### Кърмене

Не е известно дали фидаксомицин и неговите метаболити се отделят в кърмата при хора. Въпреки че не се очакват ефекти по отношение на кърмените новородени/кърмачета, тъй като

системната експозиция на фидаксомицин е ниска, не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се спре/да не се провежда лечение с фидаксомицин, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

#### Фертилитет

Фидаксомицин няма ефекти върху фертилитета, когато е оценяван при плъхове (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

DIFICLIR не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са повръщане (1,2%), гадене (2,7%) и запек (1,2%).

#### Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 1 описва нежеланите реакции, свързани с двукратно дневно приложение на фидаксомицин за лечение на инфекция с *C. difficile*, докладвани при поне двама пациенти, представени по системо-органни класове.

Честотата на нежеланите реакции се определя както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести (от  $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки (от  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 1: Нежелани реакции**

| Системо-органни класове по MedDRA    | Чести                    | Нечести                                           | С неизвестна честота                                |
|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Нарушения на имунната система        |                          | обрив, сърбеж                                     | реакции на свръхчувствителност (ангиоедем, диспнея) |
| Нарушения на метаболизма и храненето |                          | понижен апетит                                    |                                                     |
| Нарушения на нервната система        |                          | замайване, главоболие, дисгеузия                  |                                                     |
| Стомашно-чревни нарушения            | повръщане, гадене, запек | раздуване на корема, флатуленция, сухота в устата |                                                     |

#### Описание на избрани нежелани реакции

Остри реакции на свръхчувствителност, като например ангиоедем и диспнея, са били съобщавани по време на постмаркетинговия опит (вж. точки 4.3 и 4.4).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на фидаксомицин е била оценена при 136 пациенти на възраст от раждането до под 18 години. Очаква се честотата, вида и тежестта на нежеланите реакции при децата да бъдат същите като при възрастните. В допълнение на НЛР, показани в таблица 1, са съобщени два случая на уртикария.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

### **4.9 Предозиране**

Не са съобщавани нежелани реакции на остро предозиране по време на клиничните проучвания или от постмаркетинговия опит. Въпреки това, възможността за нежелани реакции не може да бъде отхвърлена и се препоръчват общи поддържащи мерки.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антидиарични, чревни противовъзпалителни/антиинфекциозни средства, антибиотици, АТС код: A07AA12

#### Механизъм на действие

Фидаксомицин е антибиотик, принадлежащ към клас макроциклични антибиотици. Фидаксомицин е бактерициден антибиотик, който инхибира РНК синтеза посредством бактериалната РНК полимераза. Той интерферира с РНК полимеразата на място, различно от това на рифамицините. Инхибирането на РНК полимеразата на кластридиите настъпва при концентрации 20 пъти по-ниски от тези за ензима на *E. Coli* (1  $\mu$ M срещу 20  $\mu$ M), което обяснява частично значителната специфичност на активността на фидаксомицин. Фидаксомицин показва, че *in vitro* инхибира образуването на спори на *C. difficile*.

#### Връзка фармакокинетика/фармакодинамика (ФК/ФД)

Фидаксомицин е локално действащо лекарство. Тъй като е локално средство, системната ФК/ФД връзка не може да бъде установена, въпреки че *in vitro* данните показват, че фидаксомицин има време-зависима бактерицидна активност и предполагат, че времето над MIC може да е най-предикативен параметър за клинична ефикасност.

#### Гранични стойности

Фидаксомицин е локално действащ продукт, който не може да се използва за лечение на системни инфекции; затова не е релевантно установяването на клинични гранични стойности. Епидемиологичната гранична стойност за фидаксомицин и *C. difficile*, разграничаваща популацията от див тип от изолатите с признаци на придобита резистентност, е  $\geq 1,0$  mg/l.

#### Антимикробен спектър

Фидаксомицин е антимикробно лекарство с тесен спектър, с бактерицидна активност по отношение на *C. difficile*. Фидаксомицин има MIC<sub>90</sub> 0,25 mg/l по отношение на *C. difficile*, а неговият основен метаболит, OP-1118, има MIC<sub>90</sub> 8 mg/l. За грам-отрицателните микроорганизми е присъща нечувствителност към фидаксомицин.

#### Действие върху чревната флора

Проучванията показват, че лечението с фидаксомицин не повлиява концентрациите на *Bacteroides* или на други основни компоненти на чревната флора във фекалиите на пациенти с CDI.

#### Механизъм на резистентност

Не са познати трансфериращи се елементи, които да дават резистентност към фидаксомицин. Също не е открита кръстосана резистентност с някои други класове антибиотици, включително β-лактами, макролиди, метронидазол, хинолони, рифампин и ванкомицин. Специфични мутации на РНК полимеразата се свързват с намалена чувствителност към фидаксомицин.

#### Клинична ефикасност при възрастни

Ефикасността на фидаксомицин е оценена в две основни, рандомизирани, двойнослепи проучвания фаза 3 (проучване 003 и 004). Фидаксомицин е сравнен с перорално приложен ванкомицин. Първичната крайна точка е клинично излекуване, оценено след 12 дни.

И в двете проучвания е демонстрирано, че фидаксомицин е не по-малко ефикасен в сравнение с ванкомицин (вж. Таблица 2)

**Таблица 2 Комбинирани резултати от проучвания 003 и 004**

| По протокол (PP)                                        | Фидаксомицин<br>(200 mg 2 пъти дневно<br>за 10 дни) | Ванкомицин<br>(125 mg 4 пъти дневно<br>за 10 дни) | 95% доверителен<br>интервал *         |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Клинично излекуване                                     | 91,9%<br>(442/481 пациенти)                         | 90,2%<br>(467/518 пациенти)                       | (-1,8, 5,3)                           |
| <b>Модифицирано<br/>намерение за лечение<br/>(mITT)</b> | <b>Фидаксомицин<br/>(200 mg 2 пъти<br/>дневно)</b>  | <b>Ванкомицин<br/>(125 mg 2 пъти<br/>дневно)</b>  | <b>95% доверителен<br/>интервал *</b> |
| Клинично излекуване                                     | 87,9%<br>(474/539 пациенти)                         | 86,2%<br>(488/566 пациенти)                       | (-2,3, 5,7)                           |

\*за разлика в лечението

Честотата на повторно заболяване през 30-те дни след лечението е оценена като вторична крайна точка. Честотата на повторно заболяване (включително рецидиви) е значително по-ниска при фидаксомицин (14,1% спрямо 26,0% с 95% ДИ от [-16,8%, -6,8%]), но тези изпитвания не са предварително планирани да докажат предотвратяване на повторно заразяване с нов щам.

#### *Описание на популацията пациенти в основни клинични проучвания при възрастни*

В двете основни клинични проучвания при пациенти с CDI, 47,9% (479/999) от пациентите (популация по протокол) са били ≥ 65 години и 27,5% (275/999) от пациентите са били лекувани едновременно с антибиотици в периода на проучването. Двадесет и четири процента от пациентите покриват най-малко един от следните три критерия на изходно ниво за определяне на скората на тежест: телесна температура >38,5 °C, брой левкоцити >15 000 или стойност на креатинина ≥1,5 mg/dl. Пациенти с фулминантен колит и пациенти с множествени епизоди (дефинирани като повече от един предходен епизод в рамките на предходните 3 месеца) на CDI са изключени от проучванията.

### *Изпитване с удължено импулсно дозиране на фидаксомицин (EXTEND)*

EXTEND е рандомизирано, открито проучване, което сравнява удълженото импулсно дозиране на фидаксомицин с перорално приложен ванкомицин. Първичната крайна точка е трайно клинично излекуване 30 дни след края на лечението (ден 55 за фидаксомицин, ден 40 за ванкомицин). Трайното клинично излекуване 30 дни след края на лечението се наблюдава в значително по-висока степен при фидаксомицин спрямо ванкомицин (вж. Таблица 3).

**Таблица 3 Резултати от проучването EXTEND**

| Модифицирано намерение за лечение (mITT)          | Фидаксомицин (200 mg два пъти дневно за 5 дни, след което 200 mg през ден) | Ванкомицин (125 mg 4 пъти дневно за 10 дни) | 95% доверителен интервал * |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|
| Клинично излекуване 30 дни след края на лечението | 70,1%<br>(124/177 пациенти)                                                | 59,2%<br>(106/179 пациенти)                 | (1,0, 20,7)                |

\*за разлика в лечението

### *Описание на популацията от пациенти в проучване за удължено импулсно дозиране на фидаксомицин*

Изпитването е проведено с пациенти на възраст 60 и повече години. Медианата на възрастта на пациентите е 75. 72% (257/356) са получавали други антибиотици през последните 90 дни. 36,5% са имали тежка инфекция.

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на фидаксомицин при педиатрични пациенти на възраст от раждането до по-малко от 18 години е изследвана в многоцентрово, заслепено за изследователя, рандомизирано, паралелно групово проучване, при което 148 пациенти са били рандомизирани на лечение с фидаксомицин или ванкомицин в съотношение 2: 1. Общо 30, 49, 40 и 29 пациенти са били рандомизирани във възрастовите групи от раждането до <2 години, от 2 до <6 години, от 6 до <12 години и от 12 до <18 години. Потвърденият клиничен отговор 2 дни след края на лечението е сходен при групите на фидаксомицин и ванкомицин (77,6% срещу 70,5% с процентна разлика от 7,5% и 95% ДИ (доверителен интервал) при разлика от [-7,4%, 23,9%]). Честотата на рецидивирание на болестта 30 дни след края на лечението е числено по-ниска с фидаксомицин (11,8% срещу 29,0%), но разликата в проценти не е статистически значима (процентна разлика от -15,8% и 95% ДИ при разлика от [-34,5%, 0,5%]). И двете лечения имат сходен профил на безопасност.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Не е известна бионаличността при хора. При здрави възрастни,  $C_{max}$  е приблизително 9,88 ng/ml, а  $AUC_{0-t}$  е 69,5 ng-hr/ml след приложение на 200 mg фидаксомицин, с  $T_{max}$  1,75 часа. При пациенти с CDI, средните пикови плазмени нива на фидаксомицин и неговия главен метаболит OP-1118 са с тенденция да бъдат 2 до 6 пъти по-високи отколкото при здрави възрастни. След приложение на 200 mg фидаксомицин на всеки 12 часа за 10 дни е налично много ограничено кумулиране на фидаксомицин или на OP-1118 в плазмата.

$C_{max}$  на фидаксомицин и на OP-1118 в плазмата са 22% и 33% по-ниски след храна, богата на мазнини, срещу тези на гладно, но степента на експозиция ( $AUC_{0-t}$ ) е еквивалентна.

Фидаксомицин и метаболитът OP-1118 са субстрати на P-gp.

Проучвания *in vitro* показват, че фидаксомицин и метаболитът ОР-1118 са инхибитори на транспортерите BCRP, MRP2 и OATP2B1, но не се установява да са субстрати. В условията на клинична употреба, фидаксомицин няма клинично значим ефект върху експозицията на розувастатин, субстрат на OATP2B1 и BCRP (виж точка 4.5). Не е ясна все още клиничната значимост на MRP2 инхибирането.

### Разпределение

Обемът на разпределение при хора не е известен, поради много ограничената абсорбция на фидаксомицин.

### Биотрансформация

Не е провеждан екстензивен анализ на метаболитите в плазмата поради ниските нива на системна абсорбция на фидаксомицин. Главният метаболит, ОР-1118, се образува чрез хидролиза на изобутириловия естер. *In vitro* проучвания на метаболизма показват, че образуването на ОР-1118 не зависи от CYP450 ензимите. Този метаболит също проявява антимикробно действие (вж. точка 5.1).

Фидаксомицин не индуцира и не инхибира CYP450 ензимите *in vitro*.

### Елиминиране

След еднократна доза от 200 mg фидаксомицин, по-голямата част от приложената доза (над 92%) се възстановява във фекалиите като фидаксомицин или неговия метаболит ОР-1118 (66%). Не са определени главните пътища на елиминиране на системно наличен фидаксомицин. Елиминирането чрез урината е пренебрежимо (<1%). Само много ниски нива на ОР-1118, без фидаксомицин, са откриваеми в урината при хора. Полуживотът на фидаксомицин е приблизително 8-10 часа.

### Специални популации

#### Старческа възраст

Изглежда плазмените нива са повишени в старческа възраст (възраст  $\geq 65$  години). Нивата на фидаксомицин и на ОР-1118 са приблизително 2 пъти по-високи при пациенти  $\geq 65$  години в сравнение с пациенти < 65 години. Тази разлика не се счита за клинично значима.

#### Педиатрична популация

След прилагане на филмирани таблетки средните плазмени нива (стандартно отклонение) при педиатрични пациенти на възраст от 6 до по-малко от 18 години са 48,53 (69,85) ng/ml и 143,63 (286,31) ng/ml за фидаксомицин и неговия основен метаболит ОР-1118, съответно, след 1 до 5 часа след приема.

#### Възпалително заболяване на червата

Данните от отворено проучване с едно рамо при възрастни пациенти със CDI със съпътстващо възпалително заболяване на червата (IBD) не показват големи разлики в плазмените концентрации на фидаксомицин или неговия основен метаболит ОР-1118 при пациенти с IBD в сравнение с пациенти без IBD в други проучвания. Максималните нива на фидаксомицин и ОР-1118 в плазмата при пациенти със CDI със съпътстващо IBD са в диапазона на нивата, установени при пациенти със CDI без IBD.

#### Чернодробно увреждане

Ограничени данни от възрастни пациенти с настояща анамнеза за хронична чернодробна цироза в проучванията фаза 3 показват, че медианата на плазмените нива на фидаксомицин и на

ОР-1118 може съответно да е приблизително 2 и 3 пъти по-висока, отколкото при пациенти без цироза.

#### *Бъбречно увреждане*

Ограничени данни от възрастни пациенти показват, че няма голяма разлика в плазмената концентрация на фидаксомицин или ОР-1118 между пациенти с намалена бъбречна функция (креатининов клирънс  $<50$  ml/min) и пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс  $\geq 50$  ml/min).

#### *Пол, тегло и раса*

Ограничени данни предполагат, че полът, теглото и расата нямат голямо влияние върху плазмената концентрация на фидаксомицин или ОР-1118.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Параметрите за репродуктивност и фертилитет не показват статистически значими разлики при плъхове, третирани с фидаксомицин в дози до 6,3 mg/kg/дневно (интравенозно).

Не са наблюдавани прицелни органи за токсичност при млади животни, нито важни потенциални рискове в неклиничните проучвания, които биха могли да бъдат от значение за педиатрични пациенти.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

#### Ядро на таблетката:

Микрокристална целулоза  
Прежелатинизирано нишесте (царевично)  
Хидроксипропилцелулоза  
Бутилхидрокситолуен  
Натриев нишестен гликолат  
Магнезиев стеарат

#### Покритие

Поли(винилов алкохол)  
Титанов диоксид (E171)  
Талк  
Полиетиленгликол  
Лецитин (соев)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

100 x 1 филмирана таблетка в перфорирани блистери с единични дози.

20 x 1 филмирана таблетка в перфорирани блистери с единични дози.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Германия

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/733/003-004

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 5 Декември 2011

Дата на последно подновяване: 22 Август 2016

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

DIFICLIR 40 mg/ml гранули за перорална суспензия

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от пероралната суспензия съдържа 40 mg фидаксомицин при реконституиране с вода.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Гранули за перорална суспензия.

Бели до жълтеникаво бели гранули.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

DIFICLIR гранули за перорална суспензия е показан за лечение на инфекции с *Clostridioides difficile* (CDI), познати също като *C. difficile*-асоциирана диария (CDAD) при педиатрични пациенти на възраст от раждането до < 18 години (вж. точки 4.2 и 5.1).

Трябва да се вземат предвид официалните указания за правилната употреба на антибиотици.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

##### *Възрастни*

Стандартно дозиране

Препоръчителната доза е 200 mg (5 ml), приложена двукратно дневно (веднъж на всеки 12 часа) в продължение на 10 дни. (вж. точка 5.1).

##### Удължено импулсно дозиране

Фидаксомицин 40 mg/ml гранули за перорална суспензия (5 ml), прилагани два пъти дневно в дни 1-5 (без прием на суспензия в ден 6), след това веднъж дневно през ден в дни 7-25 (вж. точка 5.1).

Ако е пропусната доза, тя трябва да се приеме възможно най-скоро или да се пропусне, ако е приближило времето за следващата доза.

#### Специални популации

##### *Бъбречно увреждане*

Не се счита за необходимо коригиране на дозата. Поради ограничените клинични данни при тази популация, фидаксомицин трябва да се използва с внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Не се счита за необходимо коригиране на дозата. Поради ограничените клинични данни при тази популация, фидаксомицин трябва да се използва с внимание при пациенти с умерено до тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### Педиатрична популация

Гранулите DIFICLIR за перорална суспензия или филмираните таблетки DIFICLIR могат да се използват за подходящо дозиране при педиатрична популация.

Препоръчителната доза за педиатрични пациенти, които тежат най-малко 12,5 kg е 200 mg (една таблетка или 5 ml перорална суспензия) два пъти дневно (веднъж на всеки 12 часа) в продължение на 10 дни.

Препоръчителната доза на пероралната суспензия при педиатрични пациенти в зависимост от телесното тегло, която ще се прилага два пъти дневно (веднъж на всеки 12 часа) в продължение на 10 дни, е представена в долната таблица.

Таблица 1: Инструкции за дозировка за перорална суспензия

| Диапазон на теглото на пациента | Mg на доза (на всеки 12 часа) | Обем на перорална суспензия на фидаксомицин (на всеки 12 часа) |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| < 4,0 kg                        | 40 mg                         | 1 ml                                                           |
| 4,0 - < 7,0 kg                  | 80 mg                         | 2 ml                                                           |
| 7,0 - < 9,0 kg                  | 120 mg                        | 3 ml                                                           |
| 9,0 - < 12,5 kg                 | 160 mg                        | 4 ml                                                           |
| ≥ 12,5 kg                       | 200 mg                        | 5 ml                                                           |

#### Начин на приложение

DIFICLIR е предназначен за перорално приложение (чрез поглъщане или чрез ентерална тръба за хранене, като се използва спринцовка, ако е необходимо)

Гранулите за перорална суспензия могат да се приема със или без храна.

За указания относно реконституирането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Указания за употреба на пероралната суспензия:

Бутилката трябва да се извади от хладилника 15 минути преди приложение и да се разклати внимателно около 10 пъти. Веднъж реконституирана, пероралната суспензия трябва да се прилага само чрез перорална спринцовка и адаптер, предоставени от медицинския специалист. Бутилката трябва да се съхранява в хладилник след всяка употреба

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Реакции на свръхчувствителност

Съобщени са реакции на свръхчувствителност, включителни тежък ангиоедем (вж. точка 4.8). Ако по време на лечение с фидаксомицин настъпи тежка алергична реакция, лекарственият продукт трябва да бъде спряен и да бъдат взети съответни мерки.

Някои пациенти с реакции на свръхчувствителност имат анамнеза за алергия към макролиди. Фидаксомицин трябва да се използва с внимание при пациенти с известна алергия към макролиди.

#### Бъбречно и чернодробно увреждане

Поради ограничените клинични данни, фидаксомицин трябва да се използва с внимание при пациенти с тежко бъбречно увреждане или умерено до тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

#### Псевдомембранозен колит, фулминантна или животозастрашаваща CDI

Поради ограничените клинични данни, фидаксомицин трябва да се използва с внимание при пациенти с псевдомембранозен колит, фулминантна или животозастрашаваща CDI.

#### Едновременното приложение на мощни инхибитори на Р-глицопотеина

Не се препоръчва едновременното приложение на мощни инхибитори на Р-глицопотеина като циклоспорин, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, верапамил, дронедазон и амиодарон (вж. точки 4.5 и 5.2). Препоръчва се внимание при съпътстващо приложение на фидаксомицин с мощни инхибитори на Р-глицопотеина.

#### DIFICLIR съдържа натрий

DIFICLIR съдържа по-малко от 1 mmol натрий ( 23 mg) на 5 ml суспензия. т.е може да се каже, че практически не съдържа натрий.

#### Педиатрична популация

На фидаксомицин е бил изложен само един педиатричен пациент на възраст под 6 месеца и нито един пациент с телесно тегло под 4 kg в клинични изпитвания. Следователно, фидаксомицин трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти.

Провеждане на тестове за откриване на колонизация или токсини на *C. difficile* не се препоръчва при деца под 1 година, поради високата честота на асимптоматична колонизация, освен ако не е налице тежка диария при кърмачета с рискови фактори за стаза, като например болест на Hirschsprung, оперирана анална атрезия или други тежки нарушения на моториката на червата. Трябва винаги да се търси възможна алтернативна етиология и наличието на ентероколит, причинен от *C. difficile* да бъде доказан

#### Съдържание на натриев бензоат

Това лекарство съдържа 2,5 mg натриев бензоат (E 211) във всеки ml перорална суспензия. Натриевият бензоат (E 211) може да засили жълтеницата при новородените (на възраст до 4 седмици).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### Ефект на инхибитори на Р-гр върху фидаксомицин

Фидаксомицин е субстрат на Р-гр. Едновременното приложение на единични дози на Р-гр инхибитора циклоспорин А и фидаксомицин при здрави доброволци води до 4- и 2-кратно увеличение съответно на  $C_{max}$  и AUC на фидаксомицин и до 9,5 и 4-кратно увеличение съответно на  $C_{max}$  и AUC на главния активен метаболит OP-1118. Тъй като клиничното значение на това увеличение на експозицията не е ясно, едновременното приложение на мощни

инхибитори на P-гр, като циклоспорин, кетоконазол, еритромицин, кларитромицин, верапамил, дронедарон и амиодарон, не се препоръчва (вж. точки 4.4 и 5.2).

#### Ефект на фидаксомицин върху P-гр субстрати

Фидаксомицин може да бъде слаб до умерен инхибитор на чревния P-гр. Фидаксомицин (200 mg два пъти дневно) има малко, но клинично незначимо влияние върху експозицията на дигоксин. Въпреки това, по-голям ефект върху P-гр субстрати с по-ниска бионаличност, по-чувствителни към чревното P-гр инхибиране, като дабигатран етексилат, не може да се изключи.

#### Ефект на фидаксомицин върху други транспортери

Фидаксомицин няма клинично значим ефект върху експозицията на розувастатин, субстрат на транспортерите OATP2B1 и BCRP. Едновременното приложение на 200 mg фидаксомицин два пъти дневно с еднократна доза 10 mg розувастатин на здрави лица не води до клинично значим ефект върху AUC<sub>inf</sub> на розувастатин.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействие са проведени само при възрастни пациенти.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Няма налични данни от приложение на фидаксомицин при бременни жени. Проучвания с животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност. Като предпазна мярка се предпочита да се избягва употребата на фидаксомицин по време на бременност.

#### Кърмене

Не е известно дали фидаксомицин и неговите метаболити се отделят в кърмата при хора. Въпреки че не се очакват ефекти по отношение на кърмените новородени/кърмачета, тъй като системната експозиция на фидаксомицин е ниска, не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се спре/да не се провежда лечение с фидаксомицин, като се има предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за жената.

#### Фертилитет

Фидаксомицин няма ефекти върху фертилитета, когато е оценяван при плъхове (вж. точка 5.3).

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

DIFICLIR не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.9 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани реакции са повръщане (1,2%), гадене (2,7%) и запек (1,2%).

### Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 2 описва нежеланите реакции, свързани с двукратно дневно приложение на фидаксомицин за лечение на инфекция с *C. difficile*, докладвани при поне двама пациенти, представени по системо-органни класове.

Честотата на нежеланите реакции се определя както следва: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести (от  $\geq 1/1\,000$  до  $< 1/100$ ); редки (от  $\geq 1/10\,000$  до  $< 1/1\,000$ ); много редки ( $< 1/10\,000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране по честота, нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 2: Нежелани реакции**

| Системо-органни класове по MedDRA    | Чести                    | Нечести                                           | С неизвестна честота                                |
|--------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Нарушения на имунната система        |                          | обрив, сърбеж                                     | реакции на свръхчувствителност (ангиоедем, диспнея) |
| Нарушения на метаболизма и храненето |                          | понижен апетит                                    |                                                     |
| Нарушения на нервната система        |                          | замайване, главоболие, дисгеузия                  |                                                     |
| Стомашно-чревни нарушения            | повръщане, гадене, запек | раздуване на корема, флатуленция, сухота в устата |                                                     |

### Описание на избрани нежелани реакции

Остри реакции на свръхчувствителност, като например ангиоедем и диспнея, са били съобщавани по време на постмаркетинговия опит (вж. точки 4.3 и 4.4).

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на фидаксомицин при педиатрични пациенти от раждането до под 18 години е оценена при 136 пациенти. Честотата, вида и тежестта на при деца се очаква да бъдат същите както при възрастните.

В допълнение към показаните в Таблица 2 НЛР, са съобщени два случая на уртикария.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Не са съобщавани нежелани реакции на остро предозиране по време на клиничните проучвания или от постмаркетинговия опит. Въпреки това, възможността за нежелани реакции не може да бъде отхвърлена и се препоръчват общи поддържащи мерки.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антидиарични, чревни противовъзпалителни/антиинфекциозни средства, антибиотици, АТС код: A07AA12

#### Механизъм на действие

Фидаксомицин е антибиотик, принадлежащ към клас макроциклични антибиотици. Фидаксомицин е бактерициден антибиотик, който инхибира РНК синтеза посредством бактериалната РНК полимераза. Той интерферира с РНК полимеразата на място, различно от това на рифамицините. Инхибирането на РНК полимеразата на клостридиите настъпва при концентрации 20 пъти по-ниски от тези за ензима на *E. Coli* (1  $\mu$ M срещу 20  $\mu$ M), което обяснява частично значителната специфичност на активността на фидаксомицин. Фидаксомицин показва, че *in vitro* инхибира образуването на спори на *C. difficile*.

#### Връзка фармакокинетика/фармакодинамика (ФК/ФД)

Фидаксомицин е локално действащо лекарство. Тъй като е локално средство, системната ФК/ФД връзка не може да бъде установена, въпреки че *in vitro* данните показват, че фидаксомицин има време-зависима бактерицидна активност и предполагат, че времето над MIC може да е най-предикативен параметър за клинична ефикасност.

#### Гранични стойности

Фидаксомицин е локално действащ продукт, който не може да се използва за лечение на системни инфекции; затова не е релевантно установяването на клинични гранични стойности. Епидемиологичната гранична стойност за фидаксомицин и *C. difficile*, разграничаваща популацията от див тип от изолатите с признаци на придобита резистентност, е  $\geq 1,0$  mg/l.

#### Антимикробен спектър

Фидаксомицин е антимикробно лекарство с тесен спектър, с бактерицидна активност по отношение на *C. difficile*. Фидаксомицин има MIC<sub>90</sub> 0,25 mg/l по отношение на *C. difficile*, а неговият основен метаболит, OP-1118, има MIC<sub>90</sub> 8 mg/l. За грам-отрицателните микроорганизми е присъща нечувствителност към фидаксомицин.

#### Действие върху чревната флора

Проучванията показват, че лечението с фидаксомицин не повлиява концентрациите на *Bacteroides* или на други основни компоненти на чревната флора във фекалиите на пациенти с CDI.

#### Механизъм на резистентност

Не са познати трансфериращи се елементи, които да дават резистентност към фидаксомицин. Също не е открита кръстосана резистентност с някои други класове антибиотици, включително  $\beta$ -лактами, макролиди, метронидазол, хинолони, рифампин и ванкомицин. Специфични мутации на РНК полимеразата се свързват с намалена чувствителност към фидаксомицин.

#### Клинична ефикасност при възрастни

Ефикасността на фидаксомицин е оценена в две основни, рандомизирани, двойно-слепи проучвания фаза 3 (проучване 003 и 004). Фидаксомицин е сравнен с перорално приложен ванкомицин. Първичната крайна точка е клинично излекуване, оценено след 12 дни.

И в двете проучвания е демонстрирана неинфериорност на фидаксомицин в сравнение с ванкомицин (вж. Таблица 3)

**Таблица 3 Комбинирани резултати от проучвания 003 и 004**

| По протокол (PP)                                        | Фидаксомицин<br>(200 mg 2 пъти дневно<br>за 10 дни) | Ванкомицин<br>(125 mg 4 пъти дневно<br>за 10 дни) | 95% доверителен<br>интервал *         |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Клинично излекуване                                     | 91,9%<br>(442/481 пациенти)                         | 90,2%<br>(467/518 пациенти)                       | (-1,8, 5,3)                           |
| <b>Модифицирано<br/>намерение за лечение<br/>(mITT)</b> | <b>Фидаксомицин<br/>(200 mg 2 пъти<br/>дневно)</b>  | <b>Ванкомицин<br/>(125 mg 4 пъти<br/>дневно)</b>  | <b>95% доверителен<br/>интервал *</b> |
| Клинично излекуване                                     | 87,9%<br>(474/539 пациенти)                         | 86,2%<br>(488/566 пациенти)                       | (-2,3, 5,7)                           |

\*за разлика в лечението

Честотата на повторно заболяване в рамките на 30 дни след лечението е оценена като вторична крайна точка. Честотата на повторно заболяване (включително рецидиви) е значително по-ниска за фидаксомицин (14,1% спрямо 26,0% с 95% CI от [-16,8%, -6,8%]), но тези изпитвания не са предварително планирани да докажат предотвратяване на повторно заразяване с нов щам.

*Описание на популацията пациенти в основни клинични проучвания при възрастни*

В двете основни клинични проучвания при пациенти с CDI, 47,9% (479/999) от пациентите (популация по протокол) са били  $\geq 65$  години и 27,5% (275/999) от пациентите са били лекувани едновременно с антибиотици в периода на проучването. Двадесет и четири процента от пациентите покриват най-малко един от следните три критерия на изходно ниво за определяне на скор на тежест: телесна температура  $>38,5$  °C, брой левкоцити  $>15\,000$  или стойност на креатинина  $\geq 1,5$  mg/dl. Пациенти с фулминантен колит и пациенти с множествени епизоди (дефинирани като повече от един предходен епизод в рамките на предходните 3 месеца) на CDI са изключени от проучванията.

*Изпитване с удължено импулсно дозиране на фидаксомицин (EXTEND)*

EXTEND е рандомизирано, открито проучване, което сравнява удълженото импулсно дозиране на фидаксомицин с перорално прилаган ванкомицин. Първичната крайна точка е трайно клинично излекуване 30 дни след края на лечението (ден 55 за фидаксомицин, ден 40 за ванкомицин). Продължителното клинично излекуване 30 дни след края на лечението е значително по-високо за фидаксомицин в сравнение с ванкомицин (вж. таблица 4).

**Таблица 4 Резултати от проучването EXTEND**

| Модифицирано намерение<br>за лечение<br>(mITT)       | Фидаксомицин<br>(200 mg два пъти дневно<br>за 5 дни, след което<br>200 mg през ден) | Ванкомицин<br>(125 mg 4 пъти<br>дневно за 10 дни) | 95% доверителен<br>интервал * |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------------|
| Клинично излекуване 30 дни<br>след края на лечението | 70,1%<br>(124/177 пациенти)                                                         | 59,2%<br>(106/179 пациенти)                       | (1,0, 20,7)                   |

\*за разлика в лечението

*Описание на популацията от пациенти в проучване за удължено импулсно дозиране на фидаксомицин*

Изпитването е проведено с възрастни на 60 и повече години. Медианата на възрастта на пациентите е 75 години. 72% (257/356) са получавали други антибиотици през последните 90 дни. 36,5% са имали тежка инфекция.

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на фидаксомицин при педиатрични пациенти на възраст от раждането до по-малко от 18 години е изследвана в многоцентрово, заслепено за изследователя, рандомизирано, паралелно групово проучване, при което 148 пациенти са били рандомизирани на лечение с фидаксомицин или ванкомицин в съотношение 2: 1. Общо 30, 49, 40 и 29 пациенти са били рандомизирани цип във възрастовите групи от раждането до <2 години, от 2 до <6 години, от 6 до <12 години и от 12 до <18 години. Потвърденият клиничен отговор 2 дни след края на лечението е сходен между групите на фидаксомицин и ванкомицин (77,6% срещу 70,5% с процентна разлика от 7,5% и 95% ДИ (доверителен интервал) при разлика от [-7,4%, 23,9%]). Честотата на рецидивирание на болестта 30 дни след края на лечението е числено по-ниска с фидаксомицин (11,8% срещу 29,0%), но разликата в проценти не е статистически значима (процентна разлика от -15,8% и 95% ДИ при разлика от [-34,5%, 0,5%]). И двете лечения имат сходен профил на безопасност.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

### Абсорбция

Не е известна бионаличността при хора. След прилагане на филмирани таблетки DIFICLIR при здрави възрастни,  $C_{max}$  е приблизително 9,88 ng/ml, а  $AUC_{0-t}$  е 69,5 ng-hr/ml след приложение на 200 mg фидаксомицин, с  $T_{max}$  1,75 часа. При пациенти с CDI, средните пикови плазмени нива на фидаксомицин и неговия главен метаболит OP-1118 са с тенденция да бъдат 2 до 6 пъти по-високи отколкото при здрави възрастни. След приложение на 200 mg фидаксомицин на всеки 12 часа за 10 дни е налично много ограничено кумулиране на фидаксомицин или на OP-1118 в плазмата.

$C_{max}$  на фидаксомицин и на OP-1118 в плазмата са 22% и 33% по-ниски след храна, богата на мазнини, срещу тези на гладно, но степента на експозиция ( $AUC_{0-t}$ ) е еквивалентна.

Фидаксомицин и метаболитът OP-1118 са субстрати на P-gr.

Проучвания *in vitro* показват, че фидаксомицин и метаболитът OP-1118 са инхибитори на транспортерите BCRP, MRP2 и OATP2B1, но не се установява да са субстрати. В условията на клинична употреба, фидаксомицин няма клинично значим ефект върху експозицията на розувастатин, субстрат на OATP2B1 и BCRP (виж точка 4.5). Не е ясна все още клиничната значимост на MRP2 инхибирането.

### Разпределение

Обемът на разпределение при хора не е известен, поради много ограничената абсорбция на фидаксомицин.

### Биотрансформация

Не е провеждан екстензивен анализ на метаболитите в плазмата поради ниските нива на системна абсорбция на фидаксомицин. Главният метаболит, OP-1118, се образува чрез хидролиза на изобутириловия естер. *In vitro* проучвания на метаболизма показват, че образуването на OP-1118 не зависи от CYP450 ензимите. Този метаболит също проявява антимикробно действие (вж. точка 5.1).

Фидаксомицин не индуцира и не инхибира CYP450 ензимите *in vitro*.

## Елиминиране

След еднократна доза от 200 mg фидаксомицин, по-голямата част от приложената доза (над 92%) се възстановява във фекалиите като фидаксомицин или неговия метаболит ОР-1118 (66%). Не са определени главните пътища на елиминиране на системно наличен фидаксомицин. Елиминирането чрез урината е пренебрежимо (<1%). Само много ниски нива на ОР-1118, без фидаксомицин, са откриваеми в урината при хора. Полуживотът на фидаксомицин е приблизително 8-10 часа.

## Специални популации

### *Педиатрична популация*

След прилагане на перорална суспензия средните плазмени нива (стандартно отклонение) при педиатрични пациенти от раждането до по-малки от 18 години са 34,60 (57,79) ng/ml и 102,38 (245,19) ng/ml за фидаксомицин и неговия основен метаболит ОР-1118, съответно, след 1 до 5 часа след приема.

### *Старческа възраст*

Изглежда плазмените нива са повишени в старческа възраст (възраст  $\geq 65$  години). Нивата на фидаксомицин и на ОР-1118 са приблизително 2 пъти по-високи при пациенти  $\geq 65$  години в сравнение с пациенти < 65 години. Тази разлика не се счита за клинично значима.

### *Възпалително заболяване на червата*

Данните от отворено проучване с едно рамо при възрастни пациенти със CDI със съпътстващо възпалително заболяване на червата (IBD), които използват таблетки, не показват големи разлики в плазмените концентрации на фидаксомицин или неговия основен метаболит ОР-1118 при пациенти с IBD в сравнение с пациенти без IBD в други проучвания. Максималните нива на фидаксомицин и ОР-1118 в плазмата при пациенти със CDI със съпътстващо IBD са в диапазона на нивата, установени при пациенти със CDI без IBD.

### *Чернодробно увреждане*

Ограничени данни от възрастни пациенти с настояща анамнеза за хронична чернодробна цироза, които използват таблетки, в проучванията фаза 3 показват, че медианата на плазмените нива на фидаксомицин и на ОР-1118 може съответно да е приблизително 2 и 3 пъти по-висока, отколкото при пациенти без цироза.

### *Бъбречно увреждане*

Ограничени данни от възрастни пациенти, които използват таблетки, показват, че няма голяма разлика в плазмената концентрация на фидаксомицин или ОР-1118 между пациенти с намалена бъбречна функция (креатининов клирънс  $< 50$  ml/min) и пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс  $\geq 50$  ml/min).

### *Пол, тегло и раса*

Ограничени данни предполагат, че полът, теглото и расата нямат голямо влияние върху плазмената концентрация на фидаксомицин или ОР-1118.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Параметрите за репродуктивност и фертилитет не показват статистически значими разлики при плъхове, третиран с фидаксомицин в дози до 6,3 mg/kg/дневно (интравенозно).

Не са наблюдавани прицелни органи за токсичност при млади животни, нито важни потенциални рискове в неклиничните проучвания, които биха могли да бъдат от значение за педиатрични пациенти.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Целулоза, микрокристална  
Натриев нишестен гликолат  
Ксантанова гума  
Лимонена киселина  
Натриев цитрат  
Натриев бензоат (E211)  
Сукралоза  
Аромат на горски плодове

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

Реконституираната суспензия е стабилна 27 дни в хладилник (2°C – 8°C).

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.  
За условията на съхранение след реконституиране вижте точка 6.3.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Тъмна стъклена бутилка със защитена от деца полипропиленова капачка , съдържаща 7,7 g гранули за перорална суспензия, която е поставена в алуминиева опаковка.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Гранулите DIFICLIR за перорална суспензия трябва да бъдат разтворени от фармацевт или друг медицински специалист, преди да бъдат отпуснати на пациента. Пациентите или болногледачите не трябва да приготвят пероралната суспензия у дома.

Указания за реконституиране:

1. Разклатете стъклената бутилка, за да се уверите, че гранулите се движат свободно и не са се слепили.
2. Измерете 105 ml пречистена вода и я добавете към стъклената бутилка. Обърнете внимание, че стабилността на фидаксомициновите гранули, разтворени в минерална вода, чешмяна вода или други течности, не е установена.
3. Затворете стъклената бутилка и разклатете енергично в продължение на поне 1 минута.

4. Уверете се, че в получената течност няма останали на дъното на бутилката слепени гранули или бучки. Ако се наблюдават слепени гранули или бучки, разклатете отново енергично стъклената бутилка в продължение на поне 1 минута.
5. Оставете бутилката изправена за 1 минута.
6. Проверете дали е получена хомогенна суспензия.
7. Напишете срока на годност на реконституираната суспензия на етикета на бутилката (сроктът на годност на разтворената суспензия е 27 дни).
8. Съхранявайте бутилката в хладилника при температура (2-8 °C) преди и по време на употреба.
9. Изберете подходяща перорална спринцовка и адаптер за бутилки за прилагане на течни лекарства за да измерите правилната доза.

След реконституиране суспензията (110 ml) ще изглежда бяла до жълтеникаво бяла.

Медицинският специалист трябва да избере подходяща перорална спринцовка и адаптер, налични на пазара и подходящи за дозиране на течни лекарства, за да може пациентът или болногледачът да измери правилната доза. Адаптерът трябва да е подходящ за използване в комбинация с избраната перорална спринцовка и да отговаря на размера на шийката на бутилката, например преходен адаптер (27 mm) или универсален адаптер за бутилка.

В случай че лечението с фидаксомицин е започнало в болнична обстановка и пациентът е изписан преди края на лечението, пациентът трябва да бъде снабден с перорална суспензия и подходяща перорална спринцовка и адаптер. Пациентите или болногледачите не трябва да приготвят пероралната суспензия у дома.

Препоръчителният капацитет на перорална спринцовка за измерване на доза DIFICLIR пероралната суспензия е представен в таблицата по-долу.

**Таблица 5: Предложен капацитет на перорална спринцовка за точно дозиране**

| Предписан обем на дозата | Препоръчан капацитет на пероралната спринцовка |
|--------------------------|------------------------------------------------|
| 1 ml                     | Перорална спринцовка от 1 ml                   |
| 2 – 5 ml                 | Перорална спринцовка от 5 ml                   |

Ако е възможно, маркирайте или подчертайте градуировката, съответстваща на подходящата доза (съгласно таблицата за дозиране от точка 4.2) на пероралната спринцовка.

#### Приложение чрез тръба за ентéralно хранене:

В случай на прилагане с помощта на тръба за ентéralно хранене, медицинският специалист трябва да избере подходяща налична на пазара сонда. Сонди за ентéralно хранене направени от поливинилхлорид (PVC) или полиуретане (PUR) са показали, че са съвместими с пероралната суспензия. Препоръчителният размер на сондата за ентéralно хранене и обемът на водата се съдържат в таблицата по-долу.

**Таблица 6: Препоръчителен размер на сонда за ентéralно хранене и обем на промиване**

| Препоръчителен обем на сонда (диаметър) | Препоръчителен обем на промиване* |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| 4 Fr                                    | най-малко 1 mL                    |
| 5 Fr                                    | най-малко 2 mL                    |
| 6 – 7 Fr                                | най-малко 3 mL                    |
| 8 Fr                                    | най-малко 4 mL                    |

\*Въз основа на сонди 120 cm

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/733/005

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 5 декември 2011  
Дата на последно подновяване: 22 Август 2016

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА  
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И  
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА  
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И  
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ  
ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

*DIFICLIR филмирани таблетки*

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Германия

*DIFICLIR гранули за перорална суспензия*

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon,  
BT63 5UA,  
Обединено кралство

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;

- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

#### **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

DIFICLIR 200 mg филмирани таблетки  
фидаксомицин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg фидаксомицин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

100 x 1 филмирана таблетка.  
20 x 1 филмирана таблетка.

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/733/003 100 x 1 филмирана таблетка  
EU/1/11/733/004 20 x 1 филмирана таблетка

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

difclir 200 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

|                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ<br/>БЛИСТЕР</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|

|                                       |
|---------------------------------------|
| <b>1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ</b> |
|---------------------------------------|

DIFICLIR 200 mg филмирани таблетки  
фидаксомицин

|                                                          |
|----------------------------------------------------------|
| <b>2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА</b> |
|----------------------------------------------------------|

Tillotts

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ</b> |
|------------------------------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. ПАРТИДЕН НОМЕР</b> |
|--------------------------|

Lot

|                 |
|-----------------|
| <b>5. ДРУГО</b> |
|-----------------|

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

DIFICLIR 40 mg/ml гранули за перорална суспензия  
фидаксомицин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml от разтворената суспензия съдържа 40 mg фидаксомицин

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натриев бензоат (E211). **Вижте листовката за допълнителна информация.**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Гранули за перорална суспензия  
1 бутилка съдържа 7,7 g гранули или 110 ml перорална суспензия след разтваряне

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба след разтваряне.  
Разклатете добре преди употреба.  
Използвайте перорална спринцовка и адаптер, предоставени от Вашия фармацевт или медицински специалист.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Разтворената суспензия може да се съхранява до 27 дни.

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.  
Разтворена суспензия: съхранявайте в хладилник.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/11/733/005

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

difclir 40 mg/ml

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:

SN:

NN:

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ОПАКОВКА И БУТИЛКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

DIFICLIR 40 mg/ml гранули за перорална суспензия  
фидаксомицин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 ml от разтворената суспензия съдържа 40 mg фидаксомицин

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа натриев бензоат (E211). Вижте листовката за допълнителна информация.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Гранули за перорална суспензия  
1 бутилка съдържа 7,7 g гранули или 110 ml перорална суспензия след разтваряне

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За перорална употреба след разтваряне.  
Разклатете добре преди употреба.  
Използвайте перорална спринцовка и адаптер, предоставени от Вашия фармацевт или медицински специалист.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
Разтворената суспензия може да се съхранява до 27 дни.  
Дата на изтичане на срока на годност на разтворената суспензия:

|                                           |
|-------------------------------------------|
| <b>9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ</b> |
|-------------------------------------------|

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.  
Разтворена суспензия: съхранявайте в хладилник.

|                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------|
| <b>11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА</b> |
|-------------------------------------------------------------------|

Tillotts

|                                                 |
|-------------------------------------------------|
| <b>12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА</b> |
|-------------------------------------------------|

EU/1/11/733/005

|                           |
|---------------------------|
| <b>13. ПАРТИДЕН НОМЕР</b> |
|---------------------------|

Партиден №

|                               |
|-------------------------------|
| <b>14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ</b> |
|-------------------------------|

|                                 |
|---------------------------------|
| <b>15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА</b> |
|---------------------------------|

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА</b> |
|------------------------------------------|

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### **DIFICLIR 200 mg филмирани таблетки** фидаксомицин (fidaxomicin)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### **Какво съдържа тази листовка:**

1. Какво представлява DIFICLIR и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете DIFICLIR
3. Как да приемате DIFICLIR
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате DIFICLIR
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява DIFICLIR и за какво се използва**

DIFICLIR е антибиотик, който съдържа активното вещество фидаксомицин.

Филмираните таблетки DIFICLIR се използват при възрастни, юноши и деца с тегло най-малко 12,5 kg за лечение на инфекции на лигавицата на колона (дебелото черво) причинени от определени бактерии, наречани *Clostridioides difficile*. Това сериозно заболяване може доведе до болезнена, тежка диария. DIFICLIR действа, като убива бактериите, които причиняват инфекцията, и помага за намаляване на свързаната с нея диария.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете DIFICLIR**

##### **Не приемайте DIFICLIR**

- ако сте алергични към фидаксомицин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете DIFICLIR.

Ако усещате, че може да имате тежка алергична реакция като проблеми с дишането (диспнея), отичане на лицето или гърлото (ангиоедем), тежък обрив или тежък сърбеж (пруритус) или тежка копривна треска (уртикария), спрете приема на DIFICLIR и незабавно потърсете медицинска помощ от Вашия лекар, фармацевт или в най-близкото отделение за спешна помощ (вж. точка 4).

Ако сте алергичен макролиди (клас антибиотици), посъветвайте се с Вашия лекар преди използване на лекарството. Вашият лекар ще Ви каже дали това лекарство е подходящо за Вас.

Ако имате бъбречни или чернодробни проблеми, посъветвайте се с Вашия лекар преди да използвате това лекарство. Вашият лекар ще Ви каже дали това лекарство е подходящо за Вас.

Има ограничени данни за използването на фидаксомицин при тежки случаи на заболяването (напр. псевдомембранозен колит). Вашият лекар ще знае дали заболяването Ви попада в категориите за тежко заболяване и ще Ви информира дали това лекарство е подходящо за Вас.

### **Деца и юноши**

Не давайте това лекарство на деца с телесно тегло под 12,5 kg, защото при тях е необходимо намаляване на дозата. За прилагане на подходящата доза при тези пациенти можете да използвате гранули DIFICLIR за перорална суспензия.

### **Други лекарства и DIFICLIR**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Нивата на DIFICLIR в кръвта могат да бъдат повлияни от други лекарства, които приемате, и нивата на другите лекарства в кръвта могат да бъдат повлияни от приема на DIFICLIR.

Примери за такива лекарства са:

- циклоспорин (лекарство, използвано за потискане на имунните реакции на организма, което се прилага например след органна или костно-мозъчна трансплантация, при псориазис или екзема, за лечение на ревматоиден артрит или нефротичен синдром)
- кетоконазол (лекарство, използвано за лечение на гъбични инфекции)
- еритромицин (лекарство, използвано за лечение на инфекции на ушите, носа, гърлото, гръдния кош и кожата)
- кларитромицин (лекарство, използвано за лечение на белодробни инфекции, инфекции на гърлото и синусите, инфекции на кожата и меките тъкани, както и инфекции, причинени от *Helicobacter pylori* свързани с дуоденална или стомашна язва)
- верапамил (лекарство, използвано за лечение на високо кръвно налягане или за предотвратяване на пристъпна болка в гърдите, или използвано след сърдечен удар, за да се предотврати настъпването на друг)
- дронедазон и амиодарон (лекарства, използвани за контрол на сърдечния ритъм)
- дабигатран етексилат (лекарство, използвано за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след хирургическа смяна на тазобедрена или колянна става).

Не трябва да използвате DIFICLIR в комбинация с едно от тези лекарства, освен ако Вашият лекар Ви посъветва обратното. Ако използвате едно от тези лекарства, моля посъветвайте се с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

### **Бременност и кърмене**

Не трябва да приемате DIFICLIR, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар Ви посъветва обратното.

Това е така, тъй като не е известно дали фидаксомицин може да навреди на Вашето бебе.

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали фидаксомицин преминава в кърмата, но не се очаква да е така.

Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

DIFICLIR не се очаква да повлияе Вашата способност за шофиране, работа с инструменти или машини.

DIFICLIR съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, тоест може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### 3. Как да приемате DIFICLIR

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Стандартната доза за пациенти, които тежат най-малко 12,5 kg, е една таблетка (200 mg) два пъти дневно (една таблетка на всеки 12 часа) в продължение на 10 дни (вижте схема 1 по-долу).

Възможно е Вашият лекар да е предписал алтернативно дозиране. Препоръката за алтернативно дозиране се състои в прилагане два пъти дневно от ден 1 до ден 5 включително. Не приемайте таблетка в ден 6, след това приложението е веднъж дневно през ден в дни 7-25 (вижте също схема 2 по-долу).

**Схема 1 – Стандартно дозиране**

| ДЕН    | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      | 6      | 7      | 8      | 9      | 10     |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Сутрин | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg |
| Вечер  | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg |

**Схема 2 – Алтернативно дозиране**

| ДЕН    | 1      | 2      | 3      | 4      | 5      |        |    |        |    |        |
|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|----|--------|----|--------|
| Сутрин | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg |        |    |        |    |        |
| Вечер  | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg | 200 mg |        |    |        |    |        |
| ДЕН    | 6      | 7      | 8      | 9      | 10     | 11     | 12 | 13     | 14 | 15     |
|        | -      | 200 mg | -      | 200 mg | -      | 200 mg | -  | 200 mg | -  | 200 mg |
| ДЕН    | 16     | 17     | 18     | 19     | 20     | 21     | 22 | 23     | 24 | 25     |
|        | -      | 200 mg | -      | 200 mg | -      | 200 mg | -  | 200 mg | -  | 200 mg |

200 mg - Dificlir 200 mg филмирана таблетка

- Без таблетка

Гълтайте таблетките цели с чаша вода. Вие можете да приемате DIFICLIR преди, по време на или след хранене.

Гранулите DIFICLIR за перорална суспензия трябва да се използват при пациенти с телесно тегло по-малко от 12,5 kg. Формата на това лекарство (перорална суспензия) може да бъде подходяща и за деца над 12,5 kg; попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### Ако сте приели повече от необходимата доза DIFICLIR

Ако сте приели повече таблетки, отколкото е било необходимо, консултирайте се с лекар. Вземете опаковката на лекарството със себе си, така че лекарят да знае какво сте приели.

#### Ако сте пропуснали да приемете DIFICLIR

Вземете таблетката възможно най-скоро след като си спомните, освен ако е време за следващата доза. В такъв случай прескочете пропуснатата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### Ако сте спрели приема на DIFICLIR

Не спирайте приема на DIFICLIR, освен ако Вашият лекар Ви е посъветвал да го направите. Продължете приема на това лекарство докато приключи курсът, дори ако се чувствате по-добре.

Ако спрете приема на това лекарство твърде скоро, инфекцията може да се възобнови.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Може да настъпи тежка алергична реакция, включваща проблеми с дишането (задух), подуване на лицето или гърлото (ангиоедем), тежък обрив или силен сърбеж (пруритус) (вж. точка 2). Ако настъпи такава реакция, спрете приема на DIFICLIR и незабавно потърсете медицинска помощ от Вашия лекар, фармацевт или в най-близкото отделение за спешна помощ.

**Най-честите нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души) са :**

- гадене,
- повръщане
- запек.

Други възможни нежелани реакции са следните:

**Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)**

- понижен апетит
- замаяност, главоболие
- сухота в устата, променен вкус (дисгеузия)
- чувство за подуване, газове (флатуленция)
- обрив, сърбеж (пруритус)

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

- оток на лицето и гърлото (ангиоедем), проблеми с дишането (диспнея)

**Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши**

- копривна треска

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **5. Как да съхранявате DIFICLIR**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа DIFICLIR**

- Активното вещество е фидаксомицин. Всяка филмирана таблетка съдържа 200 mg фидаксомицин.
- Другите съставки са:
  - Ядро на таблетката: микрокристална целулоза, прежелатинизирано нишесте, хидроксипропилцелулоза, бутилхидрокситолуен, натриев нишестен гликолат и магнезиев стеарат.
  - Покритие: поливинилов алкохол, титанов диоксид (E171), талк, полиетиленгликол и лецитин (соев).

### **Как изглежда DIFICLIR и какво съдържа опаковката**

DIFICLIR 200 mg филмирани таблетки са таблетки с форма на капсула, бели до почти бели на цвят, с „FDX“ на едната страна и „200“ на другата.

DIFICLIR е наличен в:

100 x 1 филмирана таблетка в перфорирани еднодозови блистери от алуминий/алуминий.

20 x 1 филмирана таблетка в перфорирани еднодозови блистери от алуминий/алуминий.

DIFICLIR е наличен и като гранули за перорална суспензия.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Германия

**Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## Листовка: информация за потребителя

### DIFICLIR 40 mg/ml гранули за перорална суспензия фидаксомицин (fidaxomicin)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява DIFICLIR и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете DIFICLIR
3. Как да приемате DIFICLIR
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате DIFICLIR
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява DIFICLIR и за какво се използва

DIFICLIR е антибиотик, който съдържа активното вещество фидаксомицин.

DIFICLIR перорална суспензия се използва при деца и юноши на възраст от раждането до 18 години за лечение на инфекции на лигавицата на колона (дебелото черво) причинени от определени бактерии, наречани *Clostridioides difficile*. Това сериозно заболяване може доведе до болестена, тежка диария. DIFICLIR действа, като убива бактериите, които причиняват инфекцията, и помага за намаляване на свързаната с нея диария.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете DIFICLIR

##### Не приемайте DIFICLIR

- ако сте алергични към фидаксомицин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете DIFICLIR.

Ако усещате, че може да имате тежка алергична реакция като проблеми с дишането (диспнея), отичане на лицето или гърлото (ангиоедем), тежък обрив или тежък сърбеж (пруритус) или тежка копривна треска (уртикария), спрете приема на DIFICLIR и незабавно потърсете медицинска помощ от Вашия лекар, фармацевт или в най-близкото отделение за спешна помощ (вж. точка 4).

Ако сте алергичен към макролиди (клас антибиотици), посъветвайте се с Вашия лекар преди използване на лекарството. Вашият лекар ще Ви каже дали това лекарство е подходящо за Вас.

Ако имате бъбречни или чернодробни проблеми, посъветвайте се с Вашия лекар преди да използвате това лекарство. Вашият лекар ще Ви каже дали това лекарство е подходящо за Вас.

Има ограничени данни за използването на фидаксомицин при тежки случаи на заболяването (напр. псевдомембранозен колит). Вашият лекар ще знае дали заболяването Ви попада в категориите за тежко заболяване и ще Ви информира дали това лекарство е подходящо за Вас.

### **Други лекарства и DIFICLIR**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Нивата на DIFICLIR в кръвта могат да бъдат повлияни от други лекарства, които приемате, и нивата на другите лекарства в кръвта могат да бъдат повлияни от приема на DIFICLIR.

Примери за такива лекарства са:

- циклоспорин (лекарство, използвано за потискане на имунните реакции на организма, което се прилага например след органна или костно-мозъчна трансплантация, при псориазис или екзема, за лечение на ревматоиден артрит или нефротичен синдром)
- кетоконазол (лекарство, използвано за лечение на гъбични инфекции)
- еритромицин (лекарство, използвано за лечение на инфекции на ушите, носа, гърлото, гърдния кош и кожата)
- кларитромицин (лекарство, използвано за лечение на белодробни инфекции, инфекции на гърлото и синусите, инфекции на кожата и меките тъкани, както и инфекции, причинени от *Helicobacter pylori* свързани с дуоденална или стомашна язва)
- верапамил (лекарство, използвано за лечение на високо кръвно налягане или за предотвратяване на пристъпна болка в гърдите, или използвано след сърдечен удар, за да се предотврати настъпването на друг)
- дронедазон и амиодарон (лекарства, използвани за контрол на сърдечния ритъм)
- дабигатран етексилат (лекарство, използвано за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци след хирургическа смяна на тазобедрена или колянна става).

Не трябва да използвате DIFICLIR в комбинация с едно от тези лекарства, освен ако Вашият лекар Ви посъветва обратното. Ако използвате едно от тези лекарства, моля посъветвайте се с Вашия лекар преди да приемете това лекарство.

### **Бременност и кърмене**

Не трябва да приемате DIFICLIR, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар Ви посъветва обратното.

Това е така, тъй като не е известно дали фидаксомицин може да навреди на Вашето бебе. Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не е известно дали фидаксомицин преминава в кърмата, но не се очаква да е така.

Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

DIFICLIR не се очаква да повлияе Вашата способност за шофиране, работа с инструменти или машини.

### **DIFICLIR съдържа натриев бензоат (E211)**

Това лекарство съдържа 2,5 mg натриев бензоат (E 211) във всеки ml перорална суспензия. Натриевият бензоат (E 211) може да засили жълтеницата (пожълтяване на кожата и очите) при новородените (на възраст до 4 седмици).

### **DIFICLIR съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 5 ml суспензия, тоест може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### 3 Как да приемате DIFICLIR

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Вашият лекар ще определи Вашата доза в зависимост от теглото Ви.

- Стандартното дозиране за пациенти с тегло най-малко 12,5 kg е 200 mg (5 ml перорална суспензия), прилагана два пъти дневно (веднъж на 12 часа) в продължение на 10 дни (вж. схема 1 по-долу).

Възможно е Вашият лекар да предпише алтернативно дозиране през ден. Препоръката за алтернативно дозиране е приложение два пъти дневно от ден 1 до ден 5. Не приемайте доза в ден 6, след това веднъж дневно през ден в дни 7-25 (вж. също схема 2 по-долу).

#### Схема 1 – Стандартно дозиране

| ДЕН    | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   |
|--------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Сутрин | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml |
| Вечер  | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml |

#### Схема 2 – Алтернативно дозиране

| ДЕН    | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    |      |    |      |    |      |
|--------|------|------|------|------|------|------|----|------|----|------|
| Сутрин | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml |      |    |      |    |      |
| Вечер  | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml | 5 ml |      |    |      |    |      |
| ДЕН    | 6    | 7    | 8    | 9    | 10   | 11   | 12 | 13   | 14 | 15   |
|        | -    | 5 ml | -    | 5 ml | -    | 5 ml | -  | 5 ml | -  | 5 ml |
| ДЕН    | 16   | 17   | 18   | 19   | 20   | 21   | 22 | 23   | 24 | 25   |
|        | -    | 5 ml | -    | 5 ml | -    | 5 ml | -  | 5 ml | -  | 5 ml |

5 ml - Dificlir 40 mg/ml гранули за перорална суспензия

- Няма лекарство
- Другата форма на това лекарство (таблетки) може да е по-подходяща за по-големи деца (например юноши); попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза за деца спрямо телесното тегло е както следва:

| Диапазон на теглото на пациента | Mg на доза (на всеки 12 часа) | Обем на перорална суспензия на фидаксомицин (на всеки 12 часа) |
|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| < 4,0 kg                        | 40 mg                         | 1 ml                                                           |
| 4,0 - < 7,0 kg                  | 80 mg                         | 2 ml                                                           |
| 7,0 - < 9,0 kg                  | 120 mg                        | 3 ml                                                           |
| 9,0 - < 12,5 kg                 | 160 mg                        | 4 ml                                                           |
| ≥ 12,5 kg                       | 200 mg                        | 5 ml                                                           |

Вие можете да приемате DIFICLIR преди, по време на или след хранене.

#### Как да приемате доза от DIFICLIR с перорална спринцовка

Вашият фармацевт или медицински специалист ще подготви DIFICLIR перорална суспензия, преди да Ви я даде. Ако продуктът не Ви е предоставен като суспензия, свържете се с Вашия фармацевт или медицински специалист.

Указания за употреба:

Използвайте пероралната спринцовка и адаптера, предоставени от фармацевта или медицинския специалист, за да сте сигурни, че измервате правилното количество. Ако не са Ви предоставени перорална спринцовка и адаптер, свържете се с Вашия фармацевт или медицински специалист.

Вашият фармацевт ще Ви посъветва как да измервате лекарството с помощта на пероралната спринцовка. Вижте указанията по-долу, преди да използвате DIFICLIR суспензия.

1. Извадете бутилката от хладилника 15 минути преди прилагане.
2. След 15 минути разклатете внимателно бутилката 10 пъти и я оставете да стои изправена за 1 минута.
3. Проверете дали течността е гладка и няма бучки (т.е. хомогенна).
4. Отстранете капачката и прикрепете адаптера към бутилката според указанията на Вашия фармацевт или медицински специалист.
5. Поставете върха на пероралната спринцовка в адаптера докато застане стабилно на място,
6. Обърнете бутилката 3 пъти и я оставете наобратно, така че спринцовката да е на дъното.
7. Издърпайте буталото на пероралната спринцовка, за да изтеглите от обърнатата бутилка количеството, предписаното от Вашия лекар.
8. Оставете спринцовката на място и завъртете бутилката в изправено положение, като се уверите, че буталото не се движи. Внимателно извадете спринцовката от адаптера и проверете дали е измерена подходящата доза.
9. Бавно поставете пероралната суспензия директно в устата на пациента, докато дадете цялото точно лекарство.
10. Ако Ви е бил предоставен преходен адаптер, оставете адаптера в гърлото на бутилката или следвайте инструкциите на Вашия фармацевт или медицински специалист.
11. След прилагане съхранявайте останалата суспензия в хладилник. За да използвате повторно пероралната спринцовка, промийте я с топла питейна вода (поне 3 пъти) или докато от спринцовката не потече чиста вода. Изсушете външната и вътрешната повърхност колкото се може повече. Оставете да изсъхне до по-нататъшна употреба.

Ако сте започнали да използвате този продукт в болница, Вашият фармацевт или медицински специалист ще Ви предостави суспензията, пероралната спринцовка и адаптера при изписването Ви.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза DIFICLIR**

Ако сте приели повече перорална суспензия, отколкото е било необходимо, консултирайте се с лекар. Вземете опаковката на лекарството със себе си, така че лекарят да знае какво сте приели.

#### **Ако сте пропуснали да приемете DIFICLIR**

Вземете пероралната суспензия възможно най-скоро след като си спомните, освен ако е време за следващата доза. В такъв случай прескочете пропуснатата доза. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

#### **Ако сте спрели приема на DIFICLIR**

Не спирайте приема на DIFICLIR, освен ако Вашият лекар Ви е посъветвал да го направите. Продължете приема на това лекарство докато приключи курсът, дори ако се чувствате по-добре.

Ако спрете приема на това лекарство твърде скоро, инфекцията може да се възобнови.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

#### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Може да настъпи тежка алергична реакция, включваща проблеми с дишането (задух), подуване на лицето или гърлото (ангиоедем), тежък обрив или силен сърбеж (пруритус) (вж. точка 2). Ако настъпи такава реакция, спрете приема на DIFICLIR и незабавно потърсете медицинска помощ от Вашия лекар, фармацевт или в най-близкото отделение за спешна помощ.

Най-честите нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души) са :

- гадене
- повръщане
- запек

Други възможни нежелани реакции са следните:

**Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)**

- понижен апетит
- замаяност, главоболие
- сухота в устата, променен вкус (дисгеузия)
- чувство за подуване, газове (флатуленция)
- обрив, сърбеж (пруритус)

**С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)**

- оток на лицето и гърлото (ангиоедем), проблеми с дишането (диспнея)

**Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши**

- копривна треска

#### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно **чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### 5. Как да съхранявате DIFICLIR

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

DIFICLIR ще Ви бъде предоставен като суспензия, която може да се съхранява до 27 дни при 2°C – 8°C (в хладилник). Не използвайте суспензията след срока на годност, отбелязан върху етикета на бутилката.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа DIFICLIR**

- Активното вещество е фидаксомицин.
- Другите съставки са: микрокристална целулоза, натриев нишестен гликолат, ксантанова гума, лимонена киселина, натриев цитрат, натриев бензоат (вижте точка 2), сукралоза и аромат на горски плодове.

### **Как изглежда DIFICLIR и какво съдържа опаковката**

DIFICLIR се предлага в тъмна стъклена бутилка като бели до жълтеникаво бели гранули за перорална суспензия. DIFICLIR ще Ви бъде предоставен като суспензия от Вашия фармацевт или медицински специалист и тя ще изглежда като бяла до жълтеникаво бяла суспензия. Опаковката не съдържа пероралната спринцовка и адаптер за употреба с този продукт. Те ще Ви бъдат предоставени от Вашия фармацевт или друг медицински специалист.

DIFICLIR е наличен и като филмирани таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Германия

### **Производител**

Almac Pharma Services Limited  
Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon,  
BT63 5UA,  
Обединено кралство

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Германия

### **Дата на последно преразглеждане на листовката {ММ/ГГГГ}**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Следната информация е предназначена единствено за медицински специалисти:

Указания за реконституиране:

1. Разклатете стъклената бутилка, за да се уверите, че гранулите се движат свободно и не са се слепили.

- Измерете 105 ml пречистена вода и я добавете към стъклената бутилка. Обърнете внимание, че стабилността на фидаксомициновите гранули, разтворени в минерална вода, чешмяна вода или други течности, не е установена.
- Затворете стъклената бутилка и разклатете енергично в продължение на поне 1 минута.
- Уверете се, че в получената течност няма останали на дъното на бутилката слепени гранули или бучки. Ако се наблюдават слепени гранули или бучки, разклатете отново енергично стъклената в продължение на поне 1 минута.
- Оставете бутилката изправена за 1 минута.
- Проверете дали е получена хомогенна суспензия.
- Напишете срока на годност на реконституираната суспензия на етикета на бутилката (сроктът на годност на разтворената суспензия е 27 дни).
- Съхранявайте бутилката в хладилника при температура (2-8 °C) преди и по време на употреба.
- Изберете подходяща перорална спринцовка и адаптер за бутилки за прилагане на течни лекарства за да измерите правилната доза.

След реконституиране, суспензията (110 ml) ще изглежда бяла до жълтеникаво бяла.

Медицинският специалист трябва да избере подходяща перорална спринцовка и адаптер, налични на пазара и подходящи за дозиране на течни лекарства, за да може пациентът или болногледачът да измери правилната доза. Адаптерът трябва да е подходящ за използване в комбинация с избраната перорална спринцовка и да отговаря на размера на шийката на бутилката, например преходен адаптер (27 mm) или универсален адаптер за бутилка.

В случай че лечението с DIFICLIR е започнало в болнична обстановка и пациентът е изписан преди края на лечението, пациентът трябва да бъде снабден с перорална суспензия и подходяща перорална спринцовка и адаптер. Пациентите или болногледачите не трябва да приготвят пероралната суспензия у дома.

Препоръчителният капацитет на перорална спринцовка за измерване на доза от перорална суспензия DIFICLIR перорална е представен в таблицата по-долу.

#### Предложен капацитет на перорална спринцовка за точно дозиране

| Предписан обем на дозата | Препоръчан капацитет на пероралната спринцовка |
|--------------------------|------------------------------------------------|
| 1 ml                     | Перорална спринцовка от 1 ml                   |
| 2 – 5 ml                 | Перорална спринцовка от 5 ml                   |

Ако е възможно, маркирайте или подчертайте градуировката, съответстваща на подходящата доза (съгласно таблицата за дозиране от точка 3) на пероралната спринцовка.

#### Приложение чрез тръба за ентéralно хранене:

В случай на прилагане с помощта на тръба за ентéralно хранене, медицинският специалист трябва да избере подходяща налична на пазара сонда. Сонди за ентéralно хранене направени от поливинилхлорид (PVC) или полиуретан (PUR) са показали, че са съвместими с пероралната суспензия. Препоръчителният размер на сондата за ентéralно хранене и обемът на водата се съдържат в таблицата по-долу.

**Таблица 4: Препоръчителен размер на сонда за ентéralно хранене и обем на промиване**

| Препоръчителен обем на сонда (диаметър) | Препоръчителен обем на промиване* |
|-----------------------------------------|-----------------------------------|
| 4 Fr                                    | най-малко 1 mL                    |
| 5 Fr                                    | най-малко 2 mL                    |
| 6 – 7 Fr                                | най-малко 3 mL                    |

|      |                 |
|------|-----------------|
| 8 Fr | най- малко 4 mL |
|------|-----------------|

\*Въз основа на сонди 120 cm