

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DIFICLIR 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg fidaxomicine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Capsulevormige tabletten van 14 mm, wit tot gebroken wit van kleur, één zijde is gemarkeerd met “FDX” en de andere zijde met “200”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

DIFICLIR is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van *Clostridium difficile*-infecties (CDI), ook wel *C. difficile*-geassocieerde diarree (CDAD) genoemd (zie rubriek 5.1).

Er dient rekening gehouden te worden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen (≥ 65 jaar)

De aanbevolen dosering is 200 mg (één tablet) tweemaal daags (om de 12 uur) gedurende 10 dagen.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosis wordt niet noodzakelijk geacht. Vanwege beperkte klinische gegevens in deze populatie moet DIFICLIR met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Aanpassing van de dosis wordt niet noodzakelijk geacht. Vanwege beperkte klinische gegevens in deze populatie moet DIFICLIR met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van fidaxomicine bij kinderen onder de leeftijd van 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

DIFICLIR is bedoeld voor oraal gebruik.

DIFICLIR kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties waaronder ernstige angio-oedeem zijn gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Indien er een ernstige allergische reactie optreedt tijdens een behandeling met DIFICLIR dient het gebruik van het geneesmiddel te worden gestaakt en passende maatregelen te worden genomen. Sommige patiënten met overgevoeligheidsreacties hebben een voorgeschiedenis van allergie voor macroliden gemeld. Fidaxomicine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende macrolidenallergie.

Vanwege beperkte klinische gegevens moet fidaxomicine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie of matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Vanwege beperkte klinische gegevens moet fidaxomicine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met pseudomembraneuze colitis, een fulminante of levensbedreigende CDI.

Gelijktijdige toediening van potente P-glycoproteïne-remmers waaronder ciclosporine, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, verapamil, dronedarone en amiodaron wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van P-gp-remmers op fidaxomicine

Fidaxomicine is een substraat van P-gp. Gelijktijdige toediening van enkelvoudige doses van de P-gp-remmer ciclosporine A en fidaxomicine in gezonde vrijwilligers, resulteerde in een 4- en 2-voudige toename in respectievelijk de C_{max} en AUC van fidaxomicine en in een 9,5- en 4-voudige toename in respectievelijk de C_{max} en AUC van de belangrijkste actieve metaboliet OP-1118. Omdat de klinische relevantie van deze toename in blootstelling niet duidelijk is, wordt gelijktijdige toediening van potente P-gp-remmers, zoals ciclosporine, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, verapamil, dronedarone en amiodaron niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Effect van fidaxomicine op P-gp-substraten

Fidaxomicine is mogelijk een milde tot matige remmer van intestinaal P-gp.

Fidaxomicine (200 mg tweemaal daags) had een klein maar niet klinisch relevant effect op digoxineblootstelling. Een groter effect op P-gp-substraten met lagere biologische beschikbaarheid welke meer gevoelig zijn voor remming van intestinaal P-gp, zoals dabigatranetexilaat kan echter niet worden uitgesloten.

Effect van fidaxomicine op andere transporters

Fidaxomicine heeft geen klinisch significant effect op de blootstelling van rosuvastatine, een substraat van de transporters OATP2B1 en BCRP. Gelijktijdige toediening van 200 mg fidaxomicine tweemaal daags met een enkelvoudige dosis van 10 mg rosuvastatine aan gezonde vrijwilligers had geen klinisch significant effect op de AUC_{inf} van rosuvastatine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van fidaxomicine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van DIFICLIR te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fidaxomicine en/of haar metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Ondanks dat er geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen worden verwacht, omdat de systemische blootstelling aan fidaxomicine laag is, kan een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met DIFICLIR moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Bij onderzoek bij ratten had fidaxomicine geen effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

DIFICLIR heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn braken, misselijkheid en obstipatie.

Samenvattingstabel van bijwerkingen

Tabel 1 toont bijwerkingen geassocieerd met een tweemaal daagse toediening van fidaxomicine bij de behandeling van *C. difficile*-infectie, die zijn gemeld bij tenminste twee patiënten, volgens de systeem/orgaanklasse.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Samenvatting van bijwerkingen volgens de MedDRA-systeem/orgaanklasse

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)
Immuunsysteemaandoeningen		huiduitslag, pruritus	Overgevoeligheidsreacties (angio-oedeem, dyspneu)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		verminderde eetlust	
Zenuwstelsel-aandoeningen		duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	misselijkheid, braken, obstipatie	opgezette buik, flatulentie, droge mond	
Lever- en galaandoeningen		verhoogd alanine-aminotransferase	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Acute overgevoeligheidsreacties, zoals angio-oedeem en kortademigheid, zijn gemeld tijdens postmarketing (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Tijdens klinische studies of uit postmarketing-gegevens zijn geen bijwerkingen bij acute overdosering gemeld. Echter, de kans op bijwerkingen kan niet worden uitgesloten en algemene ondersteunende maatregelen worden aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-diarreemiddelen, intestinale anti-inflammatoire/anti-infectiemiddelen, antibiotica, ATC-code: A07AA12

Werkingsmechanisme

Fidaxomicine is een antibioticum behorend tot de macrocyclische klasse van antibacteriële middelen. Fidaxomicine is bactericide en remt de RNA-synthese door bacteriële RNA-polymerase. Fidaxomicine interfereert met het RNA-polymerase op een andere plaats dan rifamycinen. Remming van het RNA-polymerase van *Clostridium difficile* vindt plaats bij een 20 maal lagere concentratie dan die voor het enzym van *E. coli* (1 µM vs. 20 µM). Dit verklaart deels de significante werkingspecificiteit van fidaxomicine. Het is *in vitro* aangetoond dat fidaxomicine de sporenvorming van *C. difficile* remt.

Farmacokinetische/farmacodynamische (FK/FD) relatie

Fidaxomicine is een lokaal werkend geneesmiddel. Omdat het een topisch geneesmiddel is, kunnen systemische FK/FD-relaties niet worden vastgesteld. *In vitro* gegevens tonen echter aan dat fidaxomicine een tijdsafhankelijke bactericide werking heeft en deze gegevens suggereren dat tijd over MIC de meest voorspellende parameter voor klinische werkzaamheid is.

Breekpunten

Fidaxomicine is een geneesmiddel met topische werkzaamheid, dat niet kan worden gebruikt voor de behandeling van systemische infecties. Om die reden is de bepaling van een klinisch breekpunt niet relevant. De epidemiologische cut-off waarde voor fidaxomicine en *C. difficile*, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen de wild-type populatie en isolaten met verworven resistentie-eigenschappen, is $\geq 1,0$ mg/l.

Antimicrobieel spectrum

Fidaxomicine is een smalspectrum antibioticum met bactericide werking tegen *C. difficile*. Fidaxomicine heeft een MIC₉₀ van 0,25 mg/l voor *C. difficile* en de belangrijkste metaboliet ervan, OP-1118, heeft een MIC₉₀ van 8 mg/l. Gramnegatieve micro-organismen zijn intrinsiek ongevoelig voor fidaxomicine.

Effect op de darmflora

Uit onderzoeken is gebleken dat behandeling met fidaxomicine geen invloed had op *Bacteroides*-concentraties of andere belangrijke componenten van de microbiota in de feces van CDI-patiënten.

Resistentiemechanisme

Er zijn geen bekende overdraagbare elementen die resistentie voor fidaxomicine induceren. Ook is er geen kruisresistentie ontdekt met andere klassen antibiotica, waaronder bètalactamantibiotica,

macroliden, metronidazol, chinolonen, rifampine en vancomycine. Specifieke mutaties in RNA-polymerase zijn in verband gebracht met een verminderde gevoeligheid voor fidaxomicine.

Klinische werkzaamheid

In de klinische registratiestudies werd het percentage recidieven in de 30 dagen na behandeling beoordeeld als secundair eindpunt. Het percentage recidieven (inclusief relapsen) was significant lager met fidaxomicine (14,1% versus 26,0% met een 95% betrouwbaarheidsinterval van [-16,8%, -6,8%]). Deze studies waren echter niet prospectief opgezet om preventie van re-infectie met een nieuwe stam te bewijzen.

Beschrijving van de patiëntenpopulatie in klinische studies

In de twee klinische studies met patiënten met CDI was 47,9% (479/999) van de patiënten (per protocol populatie) ≥ 65 jaar oud en 27,5% (275/999) van de patiënten werd gelijktijdig behandeld met antibiotica tijdens de studieperiode. Vierentwintig procent van de patiënten voldeed bij baseline aan ten minste één van de volgende drie criteria voor een ernstige CDI: lichaamstemperatuur $> 38,5^{\circ}\text{C}$, leukocytentelling > 15.000 of creatinewaarden $\geq 1,5$ mg/dl. Patiënten met fulminante colitis en patiënten met meerdere CDI-episodes (gedefinieerd als meer dan één eerdere episode binnen de afgelopen 3 maanden) werden uitgesloten van de studies.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met fidaxomicine in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met enterocolitis veroorzaakt door *C. difficile* (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid bij mensen is onbekend. Bij gezonde volwassenen is de C_{\max} ongeveer 9,88 ng/ml en de AUC_{0-t} 69,5 ng-uur/ml na toediening van 200 mg fidaxomicine met een T_{\max} van 1,75 uur.

Bij CDI-patiënten zijn de gemiddelde piekplasmaconcentraties van fidaxomicine en haar belangrijkste metaboliet OP-1118 doorgaans 2- tot 6- maal hoger dan bij gezonde volwassenen. Er was een zeer beperkte accumulatie van fidaxomicine of OP-1118 in het plasma na toediening van 200 mg fidaxomicine om de 12 uur gedurende 10 dagen.

De C_{\max} van fidaxomicine en OP-1118 in het plasma was 22% en 33% lager na een maaltijd met een hoog vetgehalte dan bij vasten, maar de mate van blootstelling (AUC_{0-t}) was gelijkwaardig.

Fidaxomicine en de metaboliet OP-1118 zijn substraten van P-gp.

In-vitro-studies hebben laten zien dat fidaxomicine en de metaboliet OP-1118 geen substraten, maar remmers van de transporters BCRP, MRP2 en OATP2B1 zijn. In het klinisch gebruik heeft fidaxomicine geen relevant effect op de blootstelling van rosuvastatine, een substraat voor OATP2B1 en BCRP (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van MRP2 remming is nog niet bekend.

Distributie

Het volume van distributie in mensen is onbekend, vanwege de zeer beperkte absorptie van fidaxomicine.

Biotransformatie

Er is geen uitgebreide analyse van metabolieten in het plasma uitgevoerd vanwege de lage niveaus van systemische absorptie van fidaxomicine. Een belangrijke metaboliet, OP-1118, wordt gevormd door hydrolyse van de isobutyrylester. Uit *in-vitro* metabolismestudies bleek dat de vorming van OP-1118 niet afhankelijk is van CYP450-enzymen. Deze metaboliet vertoont eveneens antimicrobiële activiteit (zie rubriek 5.1).

Fidaxomicine induceert noch inhibeert CYP450-enzymen *in vitro*.

Eliminatie

Na toediening van een enkelvoudige dosis fidaxomicine van 200 mg werd het merendeel van de toegediende dosis (meer dan 92%) teruggewonnen uit de ontlasting als fidaxomicine of haar metaboliet OP-1118 (66%). De voornaamste eliminatieroute van systemisch beschikbare fidaxomicine is niet gekarakteriseerd. Eliminatie via de urine is verwaarloosbaar (< 1%). Bij de mens werd OP-1118 slechts in zeer lage concentraties in de urine aangetroffen; fidaxomicine werd niet aangetroffen in de urine. De halfwaardetijd van fidaxomicine bedraagt circa 8-10 uur.

Speciale populaties

Ouderen

Plasmaspiegels lijken verhoogd te zijn bij ouderen (leeftijd \geq 65 jaar). Fidaxomicine- en OP-1118-concentraties waren ongeveer 2 keer hoger bij patiënten \geq 65 jaar in vergelijking met patiënten < 65 jaar. Dit verschil wordt niet klinisch relevant geacht.

Inflammatoire darmziekte

Gegevens uit een open-label, eenarmig onderzoek bij CDI-patiënten met een gelijktijdige inflammatoire darmziekte (*inflammatory bowel disease* of IBD) toonden aan dat er geen groot verschil is in de plasmaconcentraties van fidaxomicine of de belangrijkste metaboliet OP-1118 bij patiënten met IBD in vergelijking met patiënten zonder IBD in andere studies. De maximale plasmaspiegels van fidaxomicine en OP-1118 bij CDI-patiënten met een gelijktijdige IBD lagen binnen het bereik van spiegels die werden gezien bij CDI-patiënten zonder IBD.

Verminderde leverfunctie

Beperkte gegevens van patiënten uit de fase 3-studies met een medische voorgeschiedenis van chronische levercirrose toonden aan dat de mediane plasmaspiegels van fidaxomicine en OP-1118 respectievelijk ongeveer 2- en 3-voudig verhoogd kunnen zijn ten opzichte van niet-cirrotische patiënten.

Verminderde nierfunctie

Beperkte gegevens duiden niet op een groot verschil in plasmaconcentratie van fidaxomicine of OP-1118 tussen patiënten met verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 50 ml/min) en patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring \geq 50 ml/min).

Geslacht, gewicht en etnische afkomst

Beperkte gegevens wijzen er niet op dat het geslacht, het gewicht of de etnische afkomst een grote invloed hebben op de plasmaconcentratie van fidaxomicine of OP-1118.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Reproductie- en vruchtbaarheidsparameters toonden geen statistisch significante verschillen bij ratten die behandeld werden met doses fidaxomicine tot 6,3 mg/kg/dag (intraveneus).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)
Hydroxypropylcellulose
Gebutyleerd hydroxytolueen
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat

Omhulling:

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Polyethyleenglycol
Lecithine (soja)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

100 x 1 filmomhulde tablet in geperforeerde alu/alu-eenheidsblisterverpakkingen.
20 x 1 filmomhulde tablet in geperforeerde alu/alu-eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/733/003-004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 december 2011

Datum van laatste verlenging: 22 augustus 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{MM/JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

KARTON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DIFICLIR 200 mg filmomhulde tabletten
fidaxomicine

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg fidaxomicine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 x 1 filmomhulde tablet
20 x 1 filmomhulde tablet

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/733/003 100 x 1 filmomhulde tablet
EU/1/11/733/004 20 x 1 filmomhulde tablet

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

dificlir

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DIFICLIR 200 mg filmomhulde tabletten
fidaxomicine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET INDE HANDEL BRENGEN

Astellas

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

DIFICLIR 200 mg filmomhulde tabletten

Fidaxomicine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is DIFICLIR en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en aanvullende informatie

1. Wat is DIFICLIR en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

DIFICLIR is een antibioticum en bevat als werkzame stof fidaxomicine.

DIFICLIR wordt bij volwassenen gebruikt voor de behandeling van infecties van het slijmvlies van de dikke darm (het colon) met een bepaalde bacterie, *Clostridium difficile*. Deze ernstige aandoening kan pijnlijke en hevige diarree veroorzaken.

DIFICLIR werkt door het doden van de bacteriën die de infectie veroorzaken en helpt de daardoor veroorzaakte diarree te verminderen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Als u denkt dat u een ernstige allergische reactie zou kunnen hebben, zoals moeite met ademen (dyspneu), zwelling in het gezicht of de keel (angio-oedeem), ernstige uitslag of jeuk (pruritus), stop dan met het innemen van DIFICLIR en zoek met spoed medisch advies van uw arts, apotheker of bij de spoedeisende hulp van uw plaatselijke ziekenhuis (zie rubriek 4).

Als u allergisch bent voor macroliden (een klasse antibiotica) moet u uw arts om advies vragen voordat u dit middel gebruikt. Uw arts zal u vertellen of dit middel voor u geschikt is.

Als u lijdt aan nier- of leverproblemen moet u uw arts om advies vragen voordat u dit middel gebruikt. Uw arts zal u vertellen of dit middel voor u geschikt is.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van fidaxomicine in ernstige gevallen van de ziekte (bijv. pseudomembraneuze colitis). Uw arts weet of uw ziekte in de ernstige categorie valt en zal u vertellen of dit geneesmiddel voor u geschikt is.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

DIFICLIR mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat er geen informatie over het gebruik in deze populatie is.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast DIFICLIR nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De hoeveelheid DIFICLIR in het bloed kan worden beïnvloed door andere geneesmiddelen die u gebruikt, en van andere geneesmiddelen kan de hoeveelheid in het bloed worden beïnvloed door het gebruik van DIFICLIR. Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn:

- ciclosporine (een geneesmiddel dat wordt toegepast om de immunreactie van uw lichaam te dempen, bijv. na een orgaan- of beenmergtransplantatie, bij psoriasis of eczeem, bij reumatoïde artritis of het nefrotisch syndroom)
- ketoconazol (een geneesmiddel voor de behandeling van schimmelinfecties)
- erytromycine (een geneesmiddel tegen infecties van het oor, de neus, de keel, longen en huid)
- claritromycine (een geneesmiddel voor de behandeling van longinfecties, keel- en bijholte-infecties, huid- en weefselinfecties en *Helicobacter pylori*-infecties in verband met zweren van de twaalfvingerige darm of de maag)
- verapamil (een geneesmiddel voor de behandeling van hoge bloeddruk of het voorkomen van pijn op de borst (angina pectoris), of na een hartinfarct om een volgend infarct te voorkomen)
- dronedarone en amiodaron (geneesmiddelen om het hartritme te reguleren)
- dabigatranetexilaat (een geneesmiddel om de vorming van bloedklontering na een heup- of knieervangende operatie te voorkomen).

U mag DIFICLIR niet in combinatie met één van deze geneesmiddelen gebruiken, tenzij uw arts anders vertelt. Als u één van deze geneesmiddelen gebruikt moet u uw arts om advies vragen voordat u dit middel gaat gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

U mag DIFICLIR **niet** innemen als u zwanger bent, tenzij uw arts anders adviseert.

Dit komt omdat het niet bekend is of fidaxomicine mogelijk schadelijk is voor uw baby.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of fidaxomicine in de moedermelk terecht komt, maar waarschijnlijk is dat niet zo. Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Naar verwachting heeft DIFICLIR geen invloed op uw rijvaardigheid of het vermogen om gereedschap te gebruiken of machines te bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering is één tablet DIFICLIR (200 mg) tweemaal daags (één tablet om de 12 uur) gedurende 10 dagen. Slik de tabletten in hun geheel in met een glas water. U mag DIFICLIR voor, tijdens of na een maaltijd innemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer tabletten heeft ingenomen dan u zou moeten, overleg dan met een arts. Neem de tabletten en de verpakking mee, zodat de arts weet wat u hebt ingenomen.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem de tablet in zodra u eraan denkt, behalve als het al tijd is voor de volgende dosis. Sla in dat geval dan de vergeten dosis over. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met het innemen van DIFICLIR, tenzij uw arts u dit heeft geadviseerd.

Blijf dit geneesmiddel innemen totdat u de hele kuur heeft afgemaakt, zelfs als u zich beter voelt.

Als u te snel stopt met het innemen van dit geneesmiddel, kan de infectie terugkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Een ernstige allergische reactie kan optreden, waaronder moeite met ademen (dyspneu), zwelling van het gezicht of de keel (angio-oedeem), ernstige huiduitslag of ernstige jeuk (pruritus) (zie rubriek 2). Als een dergelijke reactie optreedt, stop dan met het gebruik van DIFICLIR en zoek met spoed medisch advies van uw arts, apotheker of bij de spoedeisende hulp van uw plaatselijke ziekenhuis.

De vaakst voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers) zijn misselijkheid, braken en obstipatie.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn de volgende:

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers)

- verminderde eetlust
- duizeligheid, hoofdpijn
- droge mond, veranderde smaakgevoelens (dysgeusie)
- een opgeblazen gevoel, winderigheid (flatulentie)
- bepaalde bloedonderzoeken kunnen afwijkende uitslagen tonen, bijv. verhoogde spiegels van leverenzymen (alanine-aminotransferase)
- huiduitslag, jeuk (pruritus)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- zwelling in het gezicht en de keel (angio-oedeem), moeite met ademhaling (dyspneu)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is fidaxomicine. Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg fidaxomicine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: microkristallijne cellulose, gepregelatiniseerd zetmeel, hydroxypropylcellulose, gebutyleerd hydroxytolueen, natriumzetmeelglycolaat en magnesiumstearaat
Omhuiling: polyvinylalcohol, titaniumdioxide (E171), talk, polyethyleenglycol en lecithine (soja)

Hoe ziet DIFICLIR eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

DIFICLIR 200 mg filmomhulde tabletten zijn capsulevormige tabletten, wit tot gebroken wit van kleur, één zijde gemarkeerd met "FDX" en de andere zijde met "200".

DIFICLIR is verkrijgbaar in:

100 x 1 filmomhulde tabletten in geperforeerde alu/alu-eenheidsblisterverpakkingen.

20 x 1 filmomhulde tabletten in geperforeerde alu/alu-eenheidsblisterverpakkingen.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

Fabrikant

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62

2333 BE Leiden

Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Lietuva

Biocodex UAB

Tel: +370 37 408 681

България

Астелас Фарма ЕООД

Тел.: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel: +420 236 080300

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43430355

Deutschland

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

Eesti

Biocodex OÜ
Tel: +372 6 056 014

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 (0)2 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Biocodex SIA
Tel: +371 67 619365

Tel: +36 1577 8200

Malta

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

Nederland

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

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 6676 4600

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).