

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DIFICLIR 200 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg fidaksomisiinia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Kapselinmuotoinen, valkoinen tai luonnonvalkoinen 14 millimetrin kokoinen tabletti, jossa on kaiverrus "FDX" yhdellä puolella ja "200" toisella puolella.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kalvopäällysteiset DIFICLIR-tabletit on tarkoitettu *Clostridioides difficile* -infektion (CDI) hoitoon aikuisilla ja vähintään 12,5 kg painavilla lapsilla. Myös nimitystä *C. difficile* -bakteerin aiheuttama ripuli käytetään (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Tavallinen annostus

Suosittelun annos on 200 mg (1 tabletti) kahdesti päivässä (12 tunnin välein) 10 päivän ajan (ks. kohta 5.1).

Aikuiset, joilla on vaikeuksia niellä tabletteja, voivat käyttää DIFICLIR 40 mg/ml -rakeita oraalisuspensiota varten.

Pidennetty pulssihoito

200 mg:n fidaksomisiinitabletteja käytetään päivinä 1–5 kahdesti päivässä (ei tablettia päivänä 6) ja sitten päivien 7–25 aikana joka toinen päivä kerran päivässä (ks. kohta 5.1).

Jos annos on unohtunut, se pitää ottaa mahdollisimman pian. Jos kuitenkin on jo melkein aika ottaa seuraava annos, unohtunut tabletti pitää jättää välistä.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena. Koska kliinistä tietoa tästä ryhmästä on vähän, fidaksomisiiniä on käytettävä varoen potilaille, jotka kärsivät vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena. Koska kliinistä tietoa tästä ryhmästä on vähän, fidaksomisiiniä on käytettävä varoen potilaille, jotka kärsivät kohtalaisesta tai vaikeasta maksan vajaatoiminnasta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Suosittelun annos vähintään 12,5 kg painaville lapsille on 200 mg kahdesti päivässä (12 tunnin välein) 10 päivän ajan. Hoitoon voidaan käyttää joko kalvopäällysteisiä tabletteja tai rakeita oraalisuspensiota varten.

Pienempiä annoksia suositellaan alle 12,5 kg painaville potilaille. Ks. valmisteyhteenvedo DIFICLIR 40 mg/kg rakeet oraalisuspensiota varten valmisteyhteenvedo.

Antotapa

DIFICLIR on tarkoitettu otettavaksi suun kautta. Kalvopäällysteiset tabletit otetaan kokonaisina veden kera. Ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien vakavaa angioedeemaa, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Jos fidaksomisiinihoidon aikana ilmenee vakava allerginen reaktio, lääkevalmisteen käyttö on lopetettava ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin. Jotkut yliherkkyysreaktioita saaneista potilaista raportoivat aiemmin todetusta allergiasta makrolideille. Fidaksomisiiniä on käytettävä varoen potilaille, joiden tiedetään olevan allergisia makrolideille.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Koska kliinistä tietoa on vähän, fidaksomisiiniä on käytettävä varoen potilaille, jotka kärsivät vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta tai kohtalaisesta tai vaikeasta maksan vajaatoiminnasta (ks. kohta 5.2).

Pseudomembranoottinen suolitulehdus, äkillinen ja voimakasoireinen tai hengenvaarallinen CDI

Koska kliinistä tietoa on vähän, fidaksomisiiniä on käytettävä varoen potilaille, jotka kärsivät pseudomembranoottisesta suolitulehduksesta, äkillisestä ja voimakasoireisesta tai hengenvaarallisesta *C. difficile* -infektiosta.

Potenttien P-glykoproteiinin estäjien samanaikainen käyttö

Samanaikaista käyttöä potenttien P-glykoproteiinin estäjien, kuten siklosporiinin, ketokonatsolin, erytromysiinin, klaritromysiinin, verapamiilin, dronedaronin ja amiodaronin kanssa ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Varovaisuutta on hyvä noudattaa, jos fidaksomisiiniä käytetään samanaikaisesti potenttien P-glykoproteiinin estäjien kanssa.

Pediatriset potilaat

Vain yksi alle 6 kuukauden ikäinen lapsipotilas on altistunut fidaksomisiinille kliinisissä tutkimuksissa. Alle 6 kuukauden ikäisten potilaiden hoidossa pitää siis noudattaa varovaisuutta.

C. difficile -kolonisaation tai toksiinin testaamista ei suositella alle 1-vuotiaille lapsille oireettoman kolonisaation yleisyyden vuoksi, ellei vaikeaa ripulia esiinny pikkulapsilla, joilla on staasin riskitekijöitä, kuten Hirschsprungin tauti, operoitu peräaukon umpeuma tai muita vaikeita motiliteetin häiriöitä. Vaihtoehtoisia etiologioita on aina etsittävä ja *C. difficile* -enterokoliitti on vahvistettava.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

P-gp:n estäjien vaikutus fidaksomisiiniin

Fidaksomisiini on P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatti. P-gp:n estäjä siklosporiini A:n ja fidaksomisiinin kerta-annosten samanaikainen antaminen terveille vapaaehtoisille nosti fidaksomisiinin C_{max} -arvon nelinkertaiseksi ja AUC-arvon kaksinkertaiseksi. Tärkeimmän aktiivisen metaboliitin OP-1118:n C_{max} -arvo suureni 9,5-kertaiseksi ja AUC-arvo nelinkertaiseksi. Koska tämän lisääntyneen altistuksen kliininen merkitys on epäselvä, potenttien P-gp:n estäjien, kuten siklosporiinin, ketokonatsolin, erytromysiinin, klaritromysiinin, verapamiilin, dronedaronin ja amiodaronin, samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Fidaksomisiinin vaikutus P-gp:n substraatteihin

Fidaksomisiini voi olla suoliston P-gp:n heikko tai kohtalainen estäjä. Fidaksomisiini (200 mg kahdesti päivässä) vaikutti hieman digoksiinialtistukseen, mutta vaikutus ei ollut kliinisesti merkitsevä. Suurempaa vaikutusta sellaisiin P-gp:n substraatteihin, joiden hyötyosuus on pienempi ja jotka ovat herkempiä suoliston P-gp:n estämiselle, kuten dabigatraanieteksilattiin, ei kuitenkaan voida sulkea pois.

Fidaksomisiinin vaikutus muihin kuljettajiin

Fidaksomisiinilla ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta rosuvastatiinin, joka on kuljettajien OATP2B1, P-gp, MRP2 ja BCRP substraatti, altistukseen. Terveille henkilöille samanaikaisesti annettulla 200 mg:n annoksella fidaksomisiinia kahdesti päivässä ja 10 mg:n kerta-annoksella rosuvastatiinia ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta rosuvastatiinin AUC_{inf} -arvoon.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja fidaksomisiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Varmuuden vuoksi fidaksomisiinin käyttöä on vältettävä raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö fidaksomisiini ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vaikka vaikutuksia vastasyntyneisiin/imeväisiin ei ole odotettavissa, sillä fidaksomisiinin systeeminen altistus on vähäinen, vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko fidaksomisiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Fidaksomisiin ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen rotilla tehdyissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

DIFICLIR-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain hyvin vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmät haittavaikutukset ovat oksentelu (1,2 %), pahoinvointi (2,7 %) ja ummetus (1,2 %).

Taulukko haittavaikutuksista

Taulukossa 1 on esitetty elinluokittain *C. difficile* -infektion hoitoon kahdesti päivässä annostellun fidaksomisiin haittavaikutukset, joita on todettu vähintään kahdella potilaalla.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Yleisyys tuntematon
Immuunijärjestelmä		ihottuma, kutina	yliherkkyysoireet (angioedeema, dyspnea)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		vähentynyt ruokahalu	
Hermosto		huimaus, päänsärky, makuistien heikkeneminen	
Ruoansulatuselimistö	oksentelu, pahoinvointi, ummetus	vatsan turpoaminen, ilmavaivat, suun kuivuminen	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu yliherkkyysoireita, kuten angioedeemaa ja dyspnea (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriiset potilaat

Fidaksomisiin turvallisuutta ja tehoa on arvioitu 136 potilaalla, joiden ikä vaihteli syntymästä alle 18 vuoteen. On odotettavaa, että haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vakavuus ovat samanlaiset kuin aikuisilla. Taulukossa 1 mainittujen haittavaikutusten lisäksi raportoitiin kaksi urtikariatapausta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

[liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Akuutista yliannostuksesta johtuvia haittavaikutuksia ei ole raportoitu kliinisten tutkimusten aikana eikä myyntiluvan saamisen jälkeen. Haittavaikutusten mahdollisuutta ei kuitenkaan voida sulkea pois, ja yleiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet ovat suositeltavia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ripulin ja suolistoinfektioiden lääkkeet, antibiootit, ATC-koodi: A07AA12

Vaikutusmekanismi

Fidaksomisiini on makrosyklisen bakteerilääkkeiden ryhmään kuuluva antibiootti. Fidaksomisiini on bakterisidinen ja estää RNA-synteesiä bakteeri-RNA:n polymeeraasin kautta. Se estää RNA-polymeeraasia eri paikassa kuin rifamysiinit. Klostridien RNA-polymeeraasin estyminen tapahtuu pitoisuudella, joka on 20 kertaa alhaisempi kuin *E. coli* -entsyymin kohdalla (1 µm vs 20 µm), mikä osaltaan selittää fidaksomisiinin vaikutuksen erityisen spesifisyyden. Fidaksomisiinin on todettu estävän *C. difficile* sporulaatiota *in vitro*.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset (FK/FD) suhteet

Fidaksomisiini on paikallisesti vaikuttava lääke. Paikallisesti vaikuttavan lääkkeen farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhdetta ei voida määrittää. *In vitro* fidaksomisiinilla on kuitenkin osoitettu olevan ajasta riippuvainen bakterisidinen vaikutus ja tulokset viittaavat siihen, että MIC-arvon ylittävä aika olisi paras kliinistä tehoa ennustava parametri.

Raja-arvot

Fidaksomisiini on paikallisesti vaikuttava lääke, jota ei voida käyttää systeemisten infektioiden hoitoon; näin ollen kliinisten raja-arvojen määrittäminen ei ole aiheellista. Epidemiologinen, villin tyypin populaation ja hankitun resistenssin isolaatit erottava raja-arvo fidaksomisiinille ja *C. difficile* -bakteerille on $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobiaalinen kirjo

Fidaksomisiini on kapeakirjoinen mikrobilääke, joka tappaa *C. difficile* -bakteereja. Fidaksomisiinin MIC₉₀-arvo on 0,25 mg/l suhteessa *C. difficile* -bakteeriin ja sen tärkeimmän metaboliitin, OP-1118:n MIC₉₀-arvo on 8 mg/l. Gramnegatiiviset organismit eivät ole luontaisesti herkkiä fidaksomisiinille.

Vaikutus suolen mikrobikasvustoon

Tutkimukset ovat osoittaneet, että fidaksomisiinihoito ei vaikuttanut *C. difficile* -infektiopotilaiden ulosteen *Bacteroides*-pitoisuuksiin tai pieneliöstön muihin tärkeimpiin komponentteihin.

Resistenssimekanismi

Fidaksomisiinin resistenssin siirtäviä elementtejä ei tunneta. Myöskään ristiresistenssiä ei ole havaittu suhteessa mihinkään muuhun antibioottiryhmään, mukaan luettuna β-laktaamit, makrolidit, metronidatsoli, kinolonit, rifampiini ja vankomysiini. RNA-polymeeraasin tiettyihin mutaatioihin liittyy alentunut herkkyys fidaksomisiinille.

Kliininen teho aikuisilla

Fidaksomisiinin tehoa arvioitiin kahdessa keskeisessä, satunnaistetussa, vaiheen 3 kaksoissokkotutkimuksessa (tutkimukset 003 ja 004), joissa fidaksomisiinia verrattiin suun kautta otettavaan vankomysiiniin. Ensisijaisena päätetapahtumana arvioitiin kliinistä paranemista 12 päivän jälkeen.

Fidaksomisiini osoitettiin vähintään samanveroiseksi vankomysiinin kanssa kummassakin tutkimuksessa (ks. taulukko 2).

Taulukko 1: Yhdistetyt tulokset tutkimuksista 003 ja 004

Tutkimussuunnitelman mukainen populaatio (per protocol, PP)	Fidaksomisiini (200 mg kahdesti päivässä 10 päivän ajan)	Vankomysiini (125 mg neljästi päivässä 10 päivän ajan)	95 %:n luottamusväli
Kliininen paraneminen	91,9 % (442/481 potilasta)	90,2 % (467/518 potilasta)	(-1,8; 5,3)
Modifioitu hoitoaikeen mukainen populaatio (mITT)	Fidaksomisiini (200 mg kahdesti päivässä)	Vankomysiini (125 mg neljästi päivässä)	95 %:n luottamusväli
Kliininen paraneminen	87,9 % (474/539 potilasta)	86,2 % (488/566 potilasta)	(-2,3; 5,7)

* koskee hoitojen eroa

Toissijaisena päätetapahtumana arvioitiin uusiutumisten määrää hoidon jälkeisten 30 päivän aikana. Uusiutumisten määrä (relapsit mukaan lukien) oli merkitsevästi pienempi fidaksomisiinia käytettäessä (14,1 % vs. 26,0 %, 95 %:n luottamusväli [-16,8 %; -6,8 %]), mutta näitä tutkimuksia ei ollut suunniteltu todistamaan kykyä ehkäistä uudesta kannasta johtuvaa infektion uusiutumista.

Kuvaus tärkeimpien aikuisilla tehtyjen kliinisten tutkimusten potilaspopulaatiosta

Kahdessa keskeisessä *C. difficile* -infektiopotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 47,9 % (479/999) potilaista oli 65-vuotiaita tai vanhempia (per protocol -populaatio) ja 27,5 % (275/999) sai samanaikaisesti antibiootteja tutkimusjakson aikana. Lähtötilanteessa 24 % potilaista täytti vähintään yhden seuraavista kolmesta vakavuusastetta määrittävästä kriteeristä: ruumiinlämpö yli 38,5 °C, leukosyyttien määrä >15 000 tai kreatiniinipitoisuus \geq 1,5 mg/dl. Potilaita, joilla oli äkillinen ja voimakasoireinen koliitti tai joilla oli useita *C. difficile* -infektioita (useampi kuin yksi infektio edeltäneiden kolmen kuukauden aikana), ei otettu mukaan tutkimuksiin.

Pidennettynä pulssihoitona toteutettavaa fidaksomisiinihoitoa koskeva tutkimus (EXTEND)

EXTEND-tutkimus oli satunnaistettu, avoin tutkimus, jossa pidennettynä pulssihoitona toteutettavaa fidaksomisiinihoitoa verrattiin suun kautta otettavaan vankomysiiniin. Ensisijainen päätetapahtuma oli pysyvä kliininen paraneminen 30 päivää hoidon päättymisen jälkeen (fidaksomisiinihoidon päivä 55, vankomysiinihoidon päivä 40). Pysyvä kliininen paraneminen 30 päivää hoidon päättymisen jälkeen saavutettiin merkitsevästi yleisemmin fidaksomisiinilla kuin vankomysiinillä (ks. taulukko 3).

Taulukko 2: EXTEND-tutkimuksen tulokset

Modifioitu hoitoaikeen mukainen populaatio (mITT)	Fidaksomisiini (200 mg kahdesti päivässä 5 päivän ajan ja sitten 200 mg joka toinen päivä)	Vankomysiini (125 mg neljästi päivässä 10 päivän ajan)	95 %:n luottamusväli
Kliininen paraneminen 30 päivää hoidon päättymisen jälkeen	70,1 % (124/177 potilasta)	59,2 % (106/179 potilasta)	(1,0; 20,7)

* koskee hoitojen eroa

Pidennettynä pulssihoitona toteutettavaa fidaksomisiinihoitoa koskevan tutkimuksen potilaspopulaation kuvaus

Tutkimukseen osallistui 60-vuotiaita ja sitä vanhempia aikuisia. Potilaiden iän mediaani oli 75 vuotta. Potilaista 72 % (257/356) oli saanut muita antibiootteja 90 viime päivän aikana. 36,5 %:lla oli vaikea infektio.

Pediatriset potilaat

Fidaksomisiinin turvallisuutta ja tehoa lapsipotilailla, joiden ikä vaihteli syntymästä alle 18 vuoteen, selvitettiin tutkijasokkoutetussa, satunnaistetussa rinnakkaisryhmien monikeskustutkimuksessa, jossa 148 potilasta satunnaistettiin saamaan joko fidaksomisiiniä tai vankomysiiniä suhteessa 2:1. Satunnaistetuista 30:n ikä oli syntymästä < 2 vuoteen, 49 oli 2 – < 6-vuotiaita, 40 oli 6 – < 12-vuotiaita ja 29 oli 12 – < 18-vuotiaita. Vahvistettu kliininen vaste 2 päivää hoidon päättymisen jälkeen oli samanlainen fidaksomisiini- ja vankomysiiniryhmissä (77,6 % vs. 70,5 %, 7,5 %:n piste-ero ja eron 95 %:n luottamusväli [-7,4 %, 23,9 %]). Uusiutumisten määräprosentti 30 päivää hoidon päättymisen jälkeen oli numeerisesti pienempi fidaksomisiiniryhmässä (11,8 % vs. 29,0 %), mutta ero uusiutumisessa ei ole tilastollisesti merkitsevä (piste-ero -15,8 % ja eron 95 %:n luottamusväli [-34,5 %, 0,5 %]). Hoitojen turvallisuusprofiilit olivat keskenään samanlaiset.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Hyötyosuutta ihmisellä ei tiedetä. Terveissä aikuisissa maksimipitoisuus (C_{max}) on 200 mg:n fidaksomisiiniannoksen jälkeen noin 9,88 ng/ml ja AUC_{0-t} -arvo 69,5 ng-h/ml, T_{max} 1,75 h. *C. difficile* -infektiopotilaissa fidaksomisiinin ja sen päämetaboliitin OP-1118:n keskimääräinen huippuarvo plasmassa on yleensä 2–6 kertaa korkeampi kuin terveissä aikuisissa. Fidaksomisiini ja OP-1118 kertyivät erittäin vähän plasmaan, kun fidaksomisiinia annettiin 200 mg 12 tunnin välein 10 päivän ajan.

Fidaksomisiinin enimmäispitoisuus (C_{max}) plasmassa oli 22 % alhaisempi ja OP-1118:n 33 % alhaisempi rasvapitoisen aterian jälkeen kuin paastotilassa, mutta altistumisen kesto (AUC_{0-t}) oli sama.

Fidaksomisiini ja sen metaboliitti OP-1118 ovat P-gp:n substraatteja.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että fidaksomisiini ja sen metaboliitti OP-1118 ovat kuljettajien BCRP, MRP2 ja OATP2B1 estäjiä, mutta niiden ei todettu olevan substraatteja. Kliinisessä käytössä fidaksomisiinillä ei ole kliinisesti relevanttia vaikutusta rosuvastatiinille, joka on OATP2B1- ja BCRP-substraatti (katso kohta 4.5), altistumiselle. MRP2-eston kliininen merkitys ei ole vielä tiedossa.

Jakautuminen

Fidaksomisiinin erittäin minimaalisesta imeytymisestä johtuen jakaantumistilavuutta ihmisellä ei tiedetä.

Biotransformaatio

Fidaksomisiinin vähäisestä systeemisestä imeytymisestä johtuen kattavia analyysejä plasman metaboliiteista ei ole tehty. Tärkein metaboliitti OP-1118 muodostuu isobutyryyliesterin hydroloituessa. *In vitro* aineenvaihduntatutkimukset ovat osoittaneet, ettei OP-1118:n muodostuminen riipu CYP450-entsyymeistä. Tällä metaboliitilla on myös antimikrobiaalinen vaikutus (ks. kohta 5.1).

Fidaksomisiini ei indusoi tai estä CYP450-entsyymejä *in vitro*.

Eliminaatio

Suurin osa (yli 92 %) yhdestä 200 mg:n fidaksomisiiniannoksesta erittyi ulosteeseen joko fidaksomisiininä tai sen metaboliittina OP-1118:na (66 %). Systeemisen fidaksomisiinin eliminaation

pääreittejä ei ole määritetty. Eliminoituminen virtsan kautta on merkityksetöntä (<1 %). Ihmisen virtsassa on todettu ainoastaan hyvin vähäisiä määriä OP-1118:aa, eikä laisinkaan fidaksomisiinia. Fidaksomisiinin puoliintumisaika on n. 8-10 tuntia.

Erityisryhmät

Ikäkkäät potilaat

Ikääntyneillä (65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla) pitoisuudet plasmassa näyttävät nousevan. Fidaksomisiinin ja OP-1118:n tasot olivat 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla n. 2 kertaa suuremmat kuin alle 65-vuotiailla. Tätä eroa ei pidetty kliinisesti merkitsevänä.

Pediatriset potilaat

Kalvopäällysteisten tablettien antamisen jälkeen keskimääräinen fidaksomisiinipitoisuus (SD) plasmassa ikäryhmässä 6 vuodesta alle 18 vuoteen oli 48,53 (69,85) ng/ml, ja keskimääräinen fidaksomisiinin päämetaboliitin OP-1118:n pitoisuus plasmassa oli 143,63 (286,31) ng/ml, 1 ja 5 tuntia annoksen antamisen jälkeen.

Tulehduksellinen suolistotauti (IBD)

Avoimessa yhden potilasryhmän tutkimuksessa tutkittiin aikuisia CDI-potilaita, joilla oli samanaikainen tulehduksellinen suolistotauti. Kyseisessä tutkimuksessa ei havaittu suuria eroja fidaksomisiinin ja sen pääasiallisen metaboliitin OP-1118:n pitoisuuksissa IBD-potilaiden plasmassa verrattuna muiden tutkimusten potilaisiin, joilla ei ollut IBD:tä. Tulehduksellista suolistotautia sairastavien CDI-potilaiden fidaksomisiinin ja OP-1118:n enimmäispitoisuudet olivat samoissa rajoissa kuin CDI-potilailla, joilla tulehduksellista suolistotautia ei ollut.

Maksan vajaatoiminta

Faasi 3 tutkimusten aktiivisesta kroonisesta maksakirroosista kärsivistä aikuisista potilaista saadut rajalliset tiedot osoittivat, että fidaksomisiinin ja OP-1118:n mediaanipitoisuudet plasmassa olivat n. kaksin- ja kolminkertaiset verrattuna muihin potilaisiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rajalliset aikuispotilaita koskevat tiedot viittaavat siihen, että fidaksomisiinin ja OP-1118:n plasmapitoisuudessa ei ole merkittävää eroa heikentyneestä munuaistoiminnasta kärsivien (kreatiniinipuhdistuma <50 ml/min) ja normaalin munuaistoiminnan omaavien (kreatiniinipuhdistuma ≥50 ml/min) potilaiden välillä.

Sukupuoli, paino ja rotu

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että sukupuoli, paino ja rotu eivät merkittävästi vaikuta fidaksomisiinin tai OP-1118:n plasmapitoisuuteen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymis- ja fertilitteettitoksisuutta mittaavat parametrit eivät osoittaneet tilastollisesti merkitseviä eroja rotilla, joille annettiin fidaksomisiinia enimmäisannoksilla 6,3 mg/kg/vrk (laskimoon).

Nuorilla eläimillä ei havaittu toksisuutta missään elimissä, eikä pediatristen potilaiden kannalta mahdollisesti oleellisia tietoja tärkeistä potentiaalisista riskeistä ole havaittu ei-kliinisissä tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa
Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)
Hydroksipropyyliselluloosa
Butyloitu hydroksitolueeni
Natriumtärkkelysglykolaatti
Magnesiumstearaatti

Päällyste:

Polyvinyylialkoholi
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Polyetyleeniglykoli
Lesitiini (soija)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti, yksitellen perforoidut alumiini-alumiiniläpipainolevyt.
20 x 1 kalvopäällysteinen tabletti, yksitellen perforoidut alumiini-alumiiniläpipainolevyt.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/733/003-004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5. joulukuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. elokuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DIFICLIR 40 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraalisuspensiota sisältää 40 mg fidaksomisiinia, kun valmiste on saatettu käyttöön veden kanssa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraalisuspensiota varten.

Valkoiset tai kellertävän valkoiset rakeet.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

DIFICLIR-rakeet oraalisuspensiota varten on tarkoitettu *Clostridioides difficile* -infektion (CDI) hoitoon aikuisilla sekä lapsilla syntymästä alle 18 vuoden ikään asti. Myös nimitystä *C. difficile* -bakteerin aiheuttama ripuli käytetään (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Bakteerilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset ohjeet on otettava huomioon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Suosittelun annos on 200 mg (5 ml) kahdesti päivässä (12 tunnin välein) 10 päivän ajan.

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena. Koska kliinistä tietoa tästä ryhmästä on vähän, fidaksomisiinia on käytettävä varoen potilaille, jotka kärsivät vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamista ei pidetä tarpeellisena. Koska kliinistä tietoa tästä ryhmästä on vähän, fidaksomisiinia on käytettävä varoen potilaille, jotka kärsivät kohtalaisesta tai vaikeasta maksan vajaatoiminnasta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Lasten hoidossa voidaan käyttää rakeita oraalisuspensiota varten tai kalvopäällysteisiä tabletteja.

Suosittelun annos vähintään 12,5 kg painaville lapsille on 200 mg (5 ml oraalisuspensiota) kahdesti päivässä (12 tunnin välein) 10 päivän ajan.

Suosittelun annos oraalisuspensiota lapsille painon mukaan määritettynä kahdesti päivässä (12 tunnin välein) 10 päivän ajan esitetään alla olevassa taulukossa.

Taulukko 1: Oraalisuspension annostusohjeet

Potilaan paino	Mg per annos (12 tunnin välein)	Fidaksomisiini-oraalisuspension määrä (12 tunnin välein)
< 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

Antotapa

DIFICLIR on tarkoitettu otettavaksi suun kautta (se joko niellään tai tarvittaessa annetaan ravintoletkulla suolistoon ruiskun avulla).

Rakeet oraalisuspensiota varten voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Katso ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ennen antoa ja antamisesta ravintoletkun kautta kohdasta 6.6.

Oraalisuspension käyttöohjeet:

Pullo otetaan jääkaapista 15 minuuttia ennen antoa ja sitä ravistellaan kevyesti noin 10 kertaa. Kun oraalisuspensio on saatettu käyttökuntoon, sitä saa antaa vain terveydenhuollon asiantuntijalta saatua mittaruiskua ja sovitinta käyttämien. Pullo laitetaan jääkaappiin säilytettäväksi jokaisen käyttökerran jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yliherkkyysreaktiot

Yliherkkyysreaktioita, mukaan lukien vakavaa angioedeemaa, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Jos fidaksomisiinihoidon aikana ilmenee vakava allerginen reaktio, lääkevalmisteen käyttö on lopetettava ja ryhdyttävä asianmukaisiin toimenpiteisiin.

Jotkut yliherkkyysreaktioita saaneista potilaista raportoivat aiemmin todetusta allergiasta makrolideille. Fidaksomisiinia on käytettävä varoen potilaille, joiden tiedetään olevan allergisia makrolideille.

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Koska kliinistä tietoa on vähän, fidaksomisiinia on käytettävä varoen potilaille, jotka kärsivät vaikeasta munuaisten vajaatoiminnasta tai kohtalaisesta tai vaikeasta maksan vajaatoiminnasta (ks. kohta 5.2).

Pseudomembranoottinen suolitulehdus, äkillinen ja voimakasoireinen tai hengenvaarallinen CDI

Koska kliinistä tietoa on vähän, fidaksomisiinia on käytettävä varoen potilaille, jotka kärsivät pseudomembranoottisesta suolitulehduksesta, äkillisestä ja voimakasoreisesta tai hengenvaarallisesta *C. difficile* -infektiosta.

Potenttien P-glykoproteiinin estäjien samanaikainen käyttö

Samanaikaista käyttöä potenttien P-glykoproteiinin estäjien, kuten siklosporiinin, ketokonatsolin, erytromysiinin, klaritromysiinin, verapamiilin, dronedaronin ja amiodaronin kanssa ei suositella (ks. kohdat 4.5 ja 5.2). Varovaisuutta on hyvä noudattaa, jos fidaksomisiiniä käytetään samanaikaisesti potenttien P-glykoproteiinin estäjien kanssa.

DIFICLIR sisältää natriumia

5 ml DIFICLIR-suspensiota sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg), eli se on käytännössä 'natriumiton'.

Pediatriset potilaat

Vain yksi alle 6 kuukauden ikäinen lapsipotilas on altistunut fidaksomisiinille kliinisissä tutkimuksissa, eikä yksikään alle 4 kg:n painoinen ole altistunut sille. Varovaisuutta pitää siis noudattaa annettaessa fidaksomisiinia tällaisille potilaille.

C. difficile -kolonisaation tai toksiinien testaamista ei suositella alle 1-vuotiaille lapsille oireettoman kolonisaation yleisyyden vuoksi, ellei vaikeaa ripulia esiinny pikkulapsilla, joilla on staasin riskitekijöitä, kuten Hirschsprungin tauti, operoitu peräaukon umpeuma tai muita vaikeita motiliteetin häiriöitä. Vaihtoehtoisia etiologioita on aina etsittävä ja *C. difficile* -enterokoliitti on vahvistettava.

Natriumbentsoaattipitoisuus

Yksi millilitra tätä lääkettä sisältää 2,5 mg natriumbentsoattia (E 211). Natriumbentsoatti (E 211) voi lisätä keltaisuutta vastasyntyneillä (4 viikon ikään asti).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

P-gp:n estäjien vaikutus fidaksomisiiniin

Fidaksomisiini on P-glykoproteiinin (P-gp:n) substraatti. P-gp:n estäjä siklosporiini A:n ja fidaksomisiinin kerta-annosten samanaikainen antaminen terveille vapaaehtoisille nosti fidaksomisiinin C_{max} -arvon nelinkertaiseksi ja AUC-arvon kaksinkertaiseksi. Tärkeimmän aktiivisen metaboliitin OP-1118:n C_{max} -arvo suureni 9,5-kertaiseksi ja AUC-arvo nelinkertaiseksi. Koska tämän lisääntyneen altistuksen kliininen merkitys on epäselvä, potenttien P-gp:n estäjien, kuten siklosporiinin, ketokonatsolin, erytromysiinin, klaritromysiinin, verapamiilin, dronedaronin ja amiodaronin, samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Fidaksomisiinin vaikutus P-gp:n substraatteihin

Fidaksomisiini voi olla suoliston P-gp:n heikko tai kohtalainen estäjä. Fidaksomisiini (200 mg kahdesti päivässä) vaikutti hieman digoksiinialtistukseen, mutta vaikutus ei ollut kliinisesti merkitsevä. Suurempaa vaikutusta sellaisiin P-gp:n substraatteihin, joiden hyötyosuus on pienempi ja jotka ovat herkempiä suoliston P-gp:n estämiselle, kuten dabigatraanieteksilaaattiin, ei kuitenkaan voida sulkea pois.

Fidaksomisiinin vaikutus muihin kuljettajiin

Fidaksomisiinilla ei ole kliinisesti merkitsevää vaikutusta rosuvastatiinin, joka on kuljettajien OATP2B1, P-gp, MRP2 ja BCRP substraatti, altistukseen. Terveille henkilöille samanaikaisesti annettulla 200 mg:n annoksella fidaksomisiinia kahdesti päivässä ja 10 mg:n kerta-annoksella rosuvastatiinia ei ollut kliinisesti merkittävää vaikutusta rosuvastatiinin AUC_{inf} -arvoon.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja fidaksomisiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Varmuuden vuoksi fidaksomisiinin käyttöä on vältettävä raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö fidaksomisiini ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Vaikka vaikutuksia vastasyntyneisiin/imeväisiin ei ole odotettavissa, sillä fidaksomisiinin systeeminen altistus on vähäinen, vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko fidaksomisiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Fidaksomisiinin ei todettu vaikuttavan hedelmällisyyteen rotilla tehdyissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

DIFICLIR-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta tai on vain hyvin vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yleisimmät haittavaikutukset ovat oksentelu (1,2 %), pahoinvointi (2,7 %) ja ummetus (1,2 %).

Taulukko haittavaikutuksista

Taulukossa 2 on esitetty elinluokittain *C. difficile* -infektion hoitoon kahdesti päivässä annostellun fidaksomisiinin haittavaikutukset, joita on todettu vähintään kahdella potilaalla.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2: Haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Yleisyys tuntematon
Immuunijärjestelmä		ihottuma, kutina	yliherkkyysoireet (angioedeema, dyspnea)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		vähentynyt ruokahalu	
Hermosto		huimaus, päänsärky, makuuistien heikkeneminen	
Ruoansulatuselimistö	oksentelu, pahoinvointi, ummetus	vatsan turpoaminen, ilmavaivat, suun kuivuminen	

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu yliherkkyysoireita, kuten angioedeemaa ja dyspnea (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Fidaksomisiinin turvallisuutta ja tehoa on arvioitu 136 potilaalla, joiden ikä vaihteli syntymästä alle 18 vuoteen. On odotettavaa, että haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vakavuus ovat samanlaisia kuin aikuisilla. Taulukossa 2 mainittujen haittavaikutusten lisäksi raportoitiin kaksi urtikariatapausta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Akuutista yliannostuksesta johtuvia haittavaikutuksia ei ole raportoitu kliinisten tutkimusten aikana eikä myyntiluvan saamisen jälkeen. Haittavaikutusten mahdollisuutta ei kuitenkaan voida sulkea pois, ja yleiset elintoimintoja tukevat toimenpiteet ovat suositeltavia.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ripulin ja suolistoinfektioiden lääkkeet, antibiootit, ATC-koodi: A07AA12

Vaikutusmekanismi

Fidaksomisiini on makrosyklisen bakteerilääkkeiden ryhmään kuuluva antibiootti. Fidaksomisiini on bakterisidinen ja estää RNA-synteesiä bakteeri-RNA:n polymeeraasin kautta. Se estää RNA-polymeeraasia eri paikassa kuin rifamysiinit. Klostridien RNA-polymeeraasin estyminen tapahtuu pitoisuudella, joka on 20 kertaa alhaisempi kuin *E. coli* -entsyymien kohdalla (1 µm vs 20 µm), mikä osaltaan selittää fidaksomisiinin vaikutuksen erityisen spesifisyyden. Fidaksomisiinin on todettu estävän *C. difficile* -sporulaatiota *in vitro*.

Farmakokineettiset/farmakodynaamiset (FK/FD) suhteet

Fidaksomisiini on paikallisesti vaikuttava lääke. Paikallisesti vaikuttavan lääkkeen farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan suhdetta ei voida määrittää. *In vitro* fidaksomisiinilla on kuitenkin osoitettu olevan ajasta riippuvainen bakterisidinen vaikutus ja tulokset viittaavat siihen, että MIC-arvon ylittävä aika olisi paras kliinistä tehoa ennustava parametri.

Raja-arvot

Fidaksomisiini on paikallisesti vaikuttava lääke, jota ei voida käyttää systeemisten infektioiden hoitoon; näin ollen kliinisten raja-arvojen määrittäminen ei ole aiheellista. Epidemiologinen, villin tyypin populaation ja hankitun resistenssin isolaatit erottava raja-arvo fidaksomisiinille ja *C. difficile* -bakteerille on $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobiaalinen kirjo

Fidaksomisiini on kapeakirjainen mikrobilääke, joka tappaa *C. difficile* -bakteereja. Fidaksomisiinin MIC₉₀-arvo on 0,25 mg/l suhteessa *C. difficile* -bakteeriin ja sen tärkeimmän metaboliitin, OP-1118:n MIC₉₀-arvo on 8 mg/l. Gramnegatiiviset organismit eivät ole luontaisesti herkkiä fidaksomisiinille.

Vaikutus suolen mikrobikasvustoon

Tutkimukset ovat osoittaneet, että fidaksomisiinihoito ei vaikuttanut *C. difficile* -infektiopotilaiden ulosteen *Bacteroides*-pitoisuuksiin tai pieneliöstön muihin tärkeimpiin komponentteihin.

Resistenssimekanismi

Fidaksomisiiniin resistenssin siirtäviä elementtejä ei tunneta. Myöskään ristiresistenssiä ei ole havaittu suhteessa mihinkään muuhun antibioottiryhmään, mukaan luettuna β-laktaamit, makrolidit, metronidatsoli, kinolonit, rifampiini ja vankomysiini. RNA-polymeraasin tiettyihin mutaatioihin liittyy alentunut herkkyys fidaksomisiinille.

Kliininen teho aikuisilla

Kliinisesti tärkeimmissä aikuispotilailla tablettimuotoisella lääkkeellä tehdyissä tutkimuksissa arvioitiin toissijaisena päätetapahtumana uusiutumisten määrää hoidon jälkeisten 30 päivän aikana. Uusiutumisten määrä (relapsit mukaan lukien) oli merkitsevästi pienempi fidaksomisiinia käytettäessä (14,1 % vs 26,0 %, 95 %:n luottamusväli [-16,8 %, -6,8 %]), mutta näitä tutkimuksia ei ollut suunniteltu todistamaan kykyä ehkäistä uudesta kannasta johtuvaa infektiota uusiutumista.

Kuvaus aikuisilla tehtyjen kliinisten tutkimusten potilaspopulaatiosta

Kahdessa keskeisessä *C. difficile* -infektiopotilaille tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 47,9 % (479/999) potilaista oli 65-vuotiaita tai vanhempia (per protocol -populaatio) ja 27,5 % (275/999) sai samanaikaisesti antibiootteja tutkimusjakson aikana. Lähtötilanteessa 24 % potilaista täytti vähintään yhden seuraavista kolmesta vakavuusastetta määrittävästä kriteeristä: ruumiinlämpö yli 38,5 °C, leukosyyttien määrä >15 000 tai kreatiniinipitoisuus ≥1,5 mg/dl. Potilaita, joilla oli äkillinen ja voimakasoireinen koliitti tai joilla oli useita *C. difficile* -infektioita (useampi kuin yksi infektio edeltäneiden kolmen kuukauden aikana), ei otettu mukaan tutkimuksiin.

Pediatriset potilaat

Fidaksomisiinin turvallisuutta ja tehoa lapsipotilailla, joiden ikä vaihteli syntymästä alle 18 vuoteen, selvitettiin tutkijasokkoutetussa, satunnaistetussa rinnakkaisryhmien monikeskustutkimuksessa, jossa 148 potilasta satunnaistettiin saamaan joko fidaksomisiiniä tai vankomysiiniä suhteessa 2:1. Satunnaistetuista 30:n ikä oli syntymästä < 2 vuoteen, 49 oli 2 – < 6-vuotiaita, 40 oli 6 – < 12 vuotiaita ja 29 oli 12 – < 18-vuotiaita. Vahvistettu kliininen vaste 2 päivää hoidon päättymisen jälkeen oli samanlainen fidaksomisiini- ja vankomysiiniryhmissä (77,6 % vs. 70,5 %, 7,5 %:n piste-ero ja eron 95 %:n luottamusväli [-7,4 %, 23,9 %]). Uusiutumisten määrä 30 päivää hoidon päättymisen jälkeen oli numeerisesti pienempi fidaksomisiiniryhmässä (11,8 % vs. 29,0 %), mutta ero uusiutumisessa ei ole tilastollisesti merkitsevä (piste-ero -15,8 % ja eron 95 %:n luottamusväli [-34,5 %, 0,5 %]). Hoitojen turvallisuusprofiilit olivat keskenään samanlaiset.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Hyötyosuutta ihmisellä ei tiedetä. Kalvopäällysteisten fidaksomisiinitablettien antamisen jälkeen terveissä aikuisissa maksimipitoisuus (C_{max}) on 200 mg:n fidaksomisiiniannoksen jälkeen noin 9,88 ng/ml ja AUC_{0-t}-arvo 69,5 ng-h/ml, T_{max} 1,75 h. *C. difficile* -infektiopotilaissa fidaksomisiinin ja sen päämetaboliitin OP-1118:n keskimääräinen huippuarvo plasmassa on yleensä 2–6 kertaa

korkeampi kuin terveissä aikuisissa. Fidaksomisiini ja OP-1118 kertyivät erittäin vähän plasmassa, kun fidaksomisiinia annettiin 200 mg 12 tunnin välein 10 päivän ajan.

Fidaksomisiinin enimmäispitoisuus (C_{max}) plasmassa oli 22 % alhaisempi ja OP-1118:n 33 % alhaisempi rasvapitoisen aterian jälkeen kuin paastotilassa, mutta altistumisen kesto (AUC_{0-t}) oli sama.

Fidaksomisiini ja sen metaboliitti OP-1118 ovat P-gp:n substraatteja.

In vitro -tutkimukset osoittivat, että fidaksomisiini ja sen metaboliitti OP-1118 ovat kuljettajien BCRP, MRP2 ja OATP2B1 estäjiä, mutta niiden ei todettu olevan substraatteja. Kliinisessä käytössä fidaksomisiinillä ei ole kliinisesti relevanttia vaikutusta rosuvastatiinille, joka on OATP2B1- ja BCRP-substraatti (katso kohta 4.5), altistumiselle. MRP2-eston kliininen merkitys ei ole vielä tiedossa.

Jakautuminen

Fidaksomisiinin erittäin minimaalisesta imeytymisestä johtuen jakaantumistilavuutta ihmisellä ei tiedetä.

Biotransformaatio

Fidaksomisiinin vähäisestä systeemisestä imeytymisestä johtuen kattavia analyysejä plasman metaboliiteista ei ole tehty. Tärkein metaboliitti OP-1118 muodostuu isobutyryyliesterin hydroloituessa. *In vitro* aineenvaihduntatutkimukset ovat osoittaneet, ettei OP-1118:n muodostuminen riipu CYP450-entsyymeistä. Tällä metaboliitilla on myös antimikrobiaalinen vaikutus (ks. kohta 5.1).

Fidaksomisiini ei indusoi tai estä CYP450-entsyymejä *in vitro*.

Eliminaatio

Suurin osa (yli 92 %) yhdestä 200 mg:n fidaksomisiiniannoksesta erittyi ulosteeseen joko fidaksomisiinina tai sen metaboliittina OP-1118:na (66 %). Systeemisen fidaksomisiinin eliminaation pääreittejä ei ole määritetty. Eliminoituminen virtsan kautta on merkityksetöntä (<1 %). Ihmisen virtsassa on todettu ainoastaan hyvin vähäisiä määriä OP-1118:aa, eikä laisinkaan fidaksomisiinia. Fidaksomisiinin puoliintumisaika on n. 8-10 tuntia.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Oraalisuspension antamisen jälkeen keskimääräinen fidaksomisiinipitoisuus (SD) plasmassa ikäryhmässä syntymästä alle 18-vuotiaisiin oli 34,60 (57,79) ng/ml, ja keskimääräinen fidaksomisiinin päämetaboliitin OP-1118:n pitoisuus plasmassa oli 102,38 (245,19) ng/ml 1 ja 5 tuntia annoksen antamisen jälkeen.

Ikäkkäät potilaat

Ikääntyneillä (65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla) pitoisuudet plasmassa näyttävät nousevan. Fidaksomisiinin ja OP-1118:n tasot olivat 65-vuotiailla tai sitä vanhemmilla potilailla n. 2 kertaa suuremmat kuin alle 65-vuotiailla. Tätä eroa ei pidetty kliinisesti merkitsevänä.

Tulehduksellinen suolistotauti (IBD)

Avoimessa yhden potilasryhmän tutkimuksessa tutkittiin aikuisia CDI-potilaita, joilla oli samanaikainen tulehduksellinen suolistotauti. Kyseisessä tutkimuksessa ei havaittu suuria eroja tablettimuotoisen fidaksomisiinin ja sen pääasiallisen metaboliitin OP-1118:n pitoisuuksissa IBD-potilaiden plasmassa verrattuna muiden tutkimusten potilaisiin, joilla ei ollut IBD:tä. Tulehduksellista suolistotautia sairastavien CDI-potilaiden fidaksomisiinin ja OP-1118:n enimmäispitoisuudet olivat samoissa rajoissa kuin CDI-potilailla, joilla tulehduksellista suolistotautia ei ollut.

Maksan vajaatoiminta

Faasi 3 tutkimusten aktiivisesta kroonisesta maksakirroosista kärsivistä aikuisista potilaista saadut rajalliset tiedot osoittivat, että tablettimuotoisen fidaksomisiinin ja OP-1118:n mediaanipitoisuudet plasmassa olivat n. kaksin- ja kolminkertaiset verrattuna muihin potilaisiin.

Munuaisten vajaatoiminta

Rajalliset tablettimuotoista lääkettä käyttäviä aikuispotilaita koskevat tiedot viittaavat siihen, että fidaksomisiinin ja OP-1118:n pitoisuudessa plasmassa ei ole merkittävää eroa heikentyneestä munuaistoiminnasta kärsivien (kreatiniinipuhdistuma <50 ml/min) ja normaalin munuaistoiminnan omaavien (kreatiniinipuhdistuma \geq 50 ml/min) potilaiden välillä.

Sukupuoli, paino ja rotu

Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että sukupuoli, paino ja rotu eivät merkittävästi vaikuta fidaksomisiinin tai OP-1118:n plasmapitoisuuteen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lisääntymis- ja fertiilitteettitoksisuutta mittaavat parametrit eivät osoittaneet tilastollisesti merkitseviä eroja rotilla, joille annettiin fidaksomisiinia enimmäisannoksilla 6,3 mg/kg/vrk (laskimoon).

Nuorilla eläimillä ei havaittu toksisuutta missään elimissä, eikä pediatristen potilaiden kannalta mahdollisesti oleellisia tietoja tärkeistä mahdollisista riskeistä ei ole havaittu ei-kliinisissä tutkimuksissa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Selluloosa, mikrokiteinen
Natriumtärkkelysglykolaatti
Ksantaanikumi
Sitruunahappo
Natriumsitraatti
Natriumbentsoaatti (E211)
Sukraloosi
Marja-aromi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu suspensio säilyy muuttumattomana 12 päivän ajan jääkaapissa (2°C – 8°C).

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Katso käyttökuntoon saatetun valmisteiden säilytysohjeet kohdasta 6.3.

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Lapsiturvallisella polypropyleenikorkilla varustettu kellanruskea lasipullo alumiinipussissa, sisältää 7,7 g rakeita oraalisuspensiota varten.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Apteekkihenkilökunnan tai muun terveydenhuollon ammattilaisen pitää saattaa DIFICLIR-rakeet oraalisuspensiota varten käyttökuntoon ennen valmisteen luovuttamista potilaalle. Potilaat ja heidän hoidostaan huolehtivat henkilöt eivät saa valmistaa oraalisuspensiota kotona.

Ohjeet käyttökuntoon saattamista varten:

1. Ravista lasipulloa varmistaaksesi, että rakeet liikkuvat vapaasti eivätkä ole takertuneet toisiinsa.
2. Mittaa 105 ml puhdistettua vettä ja lisää se lasipulloon. Ota huomioon, että kivennäisveteen, hanaveteen tai muihin nesteisiin lietettyjen fidaksomisiinirakeiden säilyvyyttä ei ole osoitettu.
3. Sulje lasipullo ja ravista sitä voimakkaasti vähintään minuutin ajan.
4. Tarkista, ettei syntyneessä nesteessä ole toisiinsa takertuneita rakeita pullon pohjalla tai muita kokkareita. Jos havaitset toisiinsa takertuneita rakeita ja muita kokkareita, ravista pulloa uudelleen vähintään minuutin ajan.
5. Jätä pullo seisomaan minuutin ajaksi.
6. Tarkista, että syntynyt suspensio on homogeeninen.
7. Kirjoita pullon etikettiin käyttövalmiiksi saatetun suspension viimeinen käyttöpäivämäärä (valmiin suspension käyttöaika on 12 päivää).
8. Säilytä pulloa jääkaappilämpötilassa (2–8 °C) ennen käyttöä ja sen aikana.
9. Valitse nestemäisen lääkevalmisteen antamiseen soveltuva mittaruisku ja sovitin jotta saat mitattua oikean annoksen lääkettä.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen suspensio (110 ml) on valkoista tai kellertävän valkoista.

Terveydenhuollon ammattilaisen pitää valita nestemäisten lääkkeiden antamiseen soveltuva, markkinoilla oleva mittaruisku ja lääkepullon sovitin, jotta potilas tai hänen hoidostaan huolehtiva henkilö voi mitata oikean lääkeannoksen. Sovittimen pitää olla sellainen, että sitä voi käyttää yhdessä valitun mittaruiskun kanssa ja että se sopii pullonkaulan kokoon, esimerkiksi pulloon painettava sovitin (27 mm) tai kaikkiin pulloihin sopiva sovitin.

Jos fidaksomisiinihoito aloitetaan sairaalaolosuhteissa ja potilas kotiutetaan ennen hoidon loppumista, potilaalle pitää antaa kotiin oraalisuspensiota sekä sopiva mittaruisku ja sovitin. Potilaat tai heidän huolehtivat vastaavat henkilöt eivät saa valmistaa oraalisuspensiota kotona.

Suostellut mittaruiskun tilavuudet oraalisuspensioannoksen mittaamiseen esitetään alla olevassa taulukossa.

Taulukko 3: Ehdotettu mittaruiskun tilavuus lääkkeen täsmälliseen annosteluun

Lääkärin määräämä annos	Suosittelu mittaruiskun tilavuus
1 ml	1 ml:n mittaruisku
2–5 ml	5 ml:n mittaruisku

Jos mahdollista, mittaruiskuun pitäisi olla merkittynä oikeaa annosta vastaava asteikko (kohdan 4.2 annostustaulukon mukaisesti).

Annostelu ravintoletkun kautta:

Jos lääke annetaan käyttämällä ravintoletkua, terveydenhuollon ammattilainen valitsee markkinoilla olevan sopivan letkun. Polyvinyylikloridista (PVC) ja polyuretaanista (PUR) valmistettujen

ravintoletkujen on osoitettu sopivan oraalisuspensioiden antamiseen. Suositellut ravintoletkukoot ja veden huuhtelutilavuudet esitetään alla olevassa taulukossa.

Taulukko 4: Suositeltu ravintoletkun koko ja huuhtelutilavuus

Suosittelun koko (halkaisija)	Suosittelun huuhtelutilavuus*
4 Fr	vähintään 1 ml
5 Fr	vähintään 2 ml
6–7 Fr	vähintään 3 ml
8 Fr	vähintään 4 ml

* Perustuu 120 cm:n letkuun

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksa

10. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/733/005

11. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5. joulukuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. elokuuta 2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

DIFICLIR kalvopäällysteiset tabletit

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksa

DIFICLIR rakeet oraalisuspensiota varten

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon,
BT63 5UA,
Yhdistynyt kuningaskunta

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksa

Lääkevalmisteiden painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaisten turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisesti sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DIFICLIR 200 mg kalvopäällysteinen tabletti
fidaksomisiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg fidaksomisiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti.
20 x 1 kalvopäällysteinen tabletti.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfeldern
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/733/003 100 x 1 kalvopäällysteistä tablettia
EU/1/11/733/004 20 x 1 kalvopäällysteistä tablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

difclir 200 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOLEVY

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DIFICLIR 200 mg kalvopäällysteinen tabletti
fidaksomisiini

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Tillotts

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

DIFICLIR 40 mg rakeet oraalisuspensiota varten
fidaksomisiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml käyttövalmiiksi saatettua suspensiota sisältää 40 mg fidaksomisiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumbentsoaattia (E211). Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**Rakeet oraalisuspensiota varten**

1 pullo sisältää 7,7 g rakeita tai käyttökuntoon saattamisen jälkeen 110 ml oraalisuspensiota

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.
Ravista hyvin ennen käyttöä.
Käytä apteekista tai terveydenhuollon ammattilaiselta saamiasi mittaruiskua ja sovitinta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Käyttövalmiiksi saatettu suspensio säilyy 12 päivää.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä valolle.
Valmis suspensio: säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/733/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

difclir 40 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PUSSI JA PULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DIFICLIR 40 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten
fidaksomisiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

1 ml käyttövalmiiksi saatettua suspensiota sisältää 40 mg fidaksomisiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumbentsoaattia (E211). Katso tarkemmat tiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Rakeet oraalisuspensiota varten

1 pullo sisältää 7,7 rakeita tai käyttökuntoon saattamisen jälkeen 110 ml oraalisuspensiota

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta käyttökuntoon saattamisen jälkeen.

Ravista hyvin ennen käyttöä.

Käytä apteekista tai terveydenhuollon ammattilaiselta saamiasi mittaruiskua ja sovitinta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Käyttövalmiiksi saatettu suspensio säilyy 12 päivää.

Valmiin suspension viimeinen käyttöpäivämäärä:

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa, herkkä valolle.

Valmis suspensio: säilytä jääkaapissa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Tillotts

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/11/733/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

DIFICLIR 200 mg kalvopäällysteiset tabletit fidaksomisiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä DIFICLIR on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DIFICLIRiä
3. Miten DIFICLIRiä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. DIFICLIRin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä DIFICLIR on ja mihin sitä käytetään

DIFICLIR on antibiootti, jonka vaikuttava aine on fidaksomisiini.

Kalvopäällysteisiä DIFICLIR-tabletteja käytetään aikuisille, nuorille ja vähintään 12,5 kg painaville lapsille *Clostridioides difficile* -bakteerin aiheuttamaan paksusuolen tulehdukseen. Tämä vakava sairaus saattaa aiheuttaa kivuliasta, vaikeaa ripulia. DIFICLIR tappaa sairauden aiheuttavat bakteerit ja lievittää sairauteen liittyvää ripulia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DIFICLIRiä

Älä käytä DIFICLIRiä

- jos olet allerginen fidaksomisiinille, tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat DIFICLIRiä.

Jos sinusta tuntuu, että sinulla saattaa olla vakava allerginen reaktio, kuten hengitysvaikeuksia (dyspnea), kasvojen tai kurkun turpoamista (angioedeema), vaikeaa ihottuma, kutinaa (pruritus) tai vaikeita paukamia (urtikariaa), lopeta DIFICLIR-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai paikalliseen sairaalapäivystykseen (ks. kohta 4)

Jos olet allerginen makrolideille (antibioottien ryhmä), kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri kertoo, soveltuuko tämä lääke sinulle.

Jos sinulla on munuais- tai maksasairaus, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri kertoo, soveltuuko tämä lääke sinulle.

Fidaksomisiinin käytöstä vaikeissa tapauksissa (esim. pseudomembranoottisen suolitulehduksen

yhteydessä) on vain vähän tietoa. Lääkäri tietää, onko sinun sairautesi vaikea, ja kertoo, soveltuuko tämä lääke sinulle.

Lapset ja nuoret

Tätä lääkettä ei saa antaa alle 12,5 kg painaville lapsille, sillä he tarvitsevat pienemmän annoksen. Tällaisten potilaiden hoidossa voidaan käyttää DIFICLIR-rakeita oraalisuspensiota varten.

Muut lääkevalmisteet ja DIFICLIR

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Muut käyttämäsi lääkkeet voivat vaikuttaa DIFICLIR-pitoisuuteen veressä, ja DIFICLIR voi vaikuttaa muiden lääkkeiden pitoisuuksiin veressä.

- Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi siklosporiini (lääke, jota käytetään elimistön immuunireaktioiden heikentämiseen esimerkiksi elin- tai luuydinsiirron jälkeen tai psoriaasin, ihottuman, nivelreuman tai nefroottisen oireyhtymän hoidossa)
- ketokonatsoli (lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- erytromysiini (lääke, jota käytetään korva-, nenä-, kurkku-, iho- tai rintakehän alueen infektioiden hoitoon)
- klaritromysiini (lääke, jota käytetään keuhkoinfektioiden, kurkkuinfektioiden, nenän sivuontelon infektioiden, iho- ja kudosisinfektioiden sekä pohjukaissuoli- tai mahahaavaan liittyvän *Helicobacter pylori* -infektion hoitoon)
- verapamiili (lääke, jota käytetään korkean verenpaineen hoitoon tai ehkäisemään rintakipukohtauksia tai sydänkohtauksen uusiutumista)
- dronedaroni ja amiodaroni (lääkkeitä, joita käytetään sydämen sykkeen säätelyyn)
- dabigatraanietekсилаatti (lääke, jonka avulla ehkäistään verihyytymien muodostumista lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen).

DIFICLIRiä ei pidä käyttää samanaikaisesti näiden lääkkeiden kanssa, ellei lääkäri ole toisin määrännyt. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Raskaus ja imetys

Älä käytä DIFICLIRiä, jos olet raskaana, ellei lääkäri ole toisin määrännyt.

Tämä siitä syystä, ettei tiedetä, aiheuttaako fidaksomisiini haittaa lapsellesi.

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, erittykö fidaksomisiini äidinmaitoon, mutta näin ei oleteta tapahtuvan.

Jos imetat, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

DIFICLIRin ei oleteta vaikuttavan ajamiseen tai työkalujen tai koneiden käyttöön.

DIFICLIR sisältää natriumia

DIFICLIR sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tablettia kohden, eli se on käytännössä 'natriumiton'.

3. Miten DIFICLIRiä otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.

Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Tavallinen annostus vähintään 12,5 kg painaville potilaille on 1 tabletti (200 mg) kahdesti päivässä (1 tabletti 12 tunnin välein) 10 päivän ajan (ks. seuraava kaavio 1).

Lääkäri on voinut määrätä sinulle vaihtoehtoisen annostuksen. Vaihtoehtoista annostusta käytettäessä suositus on kaksi antokertaa päivässä päivinä 1–5. Älä ota tablettia päivänä 6, ja ota sitten päivien 7–

25 aikana joka toinen päivä 1 tabletti kerran päivässä (ks. myös seuraava kaavio 2).

Kaavio 1 – Tavallinen annostus

PÄIVÄ	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Aamu	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Ilta	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

Kaavio 2 – Vaihtoehtoinen annostus

PÄIVÄ	1	2	3	4	5					
Aamu	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
Ilta	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
PÄIVÄ	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg
PÄIVÄ	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 kalvopäällysteinen tabletti

- Ei tablettia

Niele tabletit kokonaisina vesilasillisen kera. Voit ottaa DIFICLIRin ennen ateriaa, sen aikana tai aterian jälkeen.

Alle 12,5 kg painavien potilaiden hoidossa pitää käyttää DIFICLIR-rakeita oraalisuspensiota varten. Tämä lääkekuoto (oraalisuspensio) saattaa sopia paremmin myös yli 12,5 kg painaville potilaille; kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

Jos otat enemmän DIFICLIRiä kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän tabletteja kuin sinun pitäisi kerro asiasta lääkärille. Ota lääkepakkaus mukaasi, jotta lääkäri näkee, mistä valmisteesta on kyse.

Jos unohdat ottaa DIFICLIRiä

Ota tabletti niin pian kuin muistat ellei pian ole aika ottaa jo seuraava tabletti. Siinä tapauksessa, jätä unohtunut annos väliin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat DIFICLIRin käytön

Älä lopeta valmisteiden käyttöä, ellei lääkäri ole näin määrännyt.

Jatka lääkkeen käyttöä kuurin loppuun asti, vaikka tuntisit olosi paremmaksi.

Jos lopetat lääkkeen käytön liian aikaisin, infektio saattaa uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakava allerginen reaktio voi olla mahdollinen, mukaan luettuina hengitysvaikeudet (dyspnea), kasvojen tai kurkun turpoaminen (angioedema), vaikea ihottuma tai kutina (pruritus) (ks. kohta 2). Jos tällainen reaktio ilmaantuu, lopeta DIFICLIR-valmisteiden käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai paikallisen sairaalapäivystykseen.

Yleisimmät haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä) ovat

- oksentelu
- pahoinvointi
- ummetus.

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Melko harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- vähentynyt ruokahalu
- heitehuimaus, päänsärky
- suun kuivuminen, makuhäiriö (dysgeusia)
- vatsan pullistuminen, ilmavaivat
- ihottuma, kutina (pruritus)

Tuntemattomat haittavaikutukset (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

- kasvojen ja kurkun turpoaminen (angioedeema), hengitysvaikeudet (dyspnea)

Muita lapsilla ja nuorilla esiintyviä haittavaikutuksia

- paukammat

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. DIFICLIRin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä DIFICLIR sisältää

- Vaikuttava aine on fidaksomisiini. Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 200 mg fidaksomisiinia.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: mikrokiteinen selluloosa, esigelatinoitu tärkkelys, hydroksipropyyliselluloosa, butyloitu hydroksitolueeni, natriumtärkkelysglykolaatti ja magnesiumstearaatti
Päällyste: polyvinyylialkoholi, titaanidioksidi (E171), talkki, polyetyleeniglykoli ja lesitiini (soija)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

DIFICLIR 200 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat kapselinmuotoisia, valkoisia tai luonnonvalkoisia tabletteja, joissa on merkintä "FDX" toisella puolella ja "200" toisella puolella.

DIFICLIR-valmisteen pakkauskoost:

100 x 1 kalvopäällysteinen tabletti, yksitellen perforoidut alumiini-alumiiniläpipainolevyt
20 x 1 kalvopäällysteinen tabletti, yksitellen perforoidut alumiini-alumiiniläpipainolevyt

DIFICLIR-valmistetta on saatavana myös rakeina oraalisuspensiota varten.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksa

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

DIFICLIR 40 mg/ml rakeet oraalisuspensiota varten fidaksomisiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä DIFICLIR on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DIFICLIRiä
3. Miten DIFICLIRiä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. DIFICLIRin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä DIFICLIR on ja mihin sitä käytetään

DIFICLIR on antibiootti, jonka vaikuttava aine on fidaksomisiini.

DIFICLIR-oraalisuspensiota käytetään aikuisille, nuorille ja lapsille ikäryhmässä syntymästä alle 18-vuotiaaksi *Clostridioides difficile* -bakteerin aiheuttamaan paksusuolen tulehdukseen. Tämä vakava sairaus saattaa aiheuttaa kivuliasta, vaikeaa ripulia. DIFICLIR tappaa sairauden aiheuttavat bakteerit ja lievittää sairauteen liittyvää ripulia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät DIFICLIRiä

Älä käytä DIFICLIRiä

- jos olet allerginen fidaksomisiinille, tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat DIFICLIRiä.

Jos sinusta tuntuu, että sinulla saattaa olla vakava allerginen reaktio, kuten hengitysvaikeuksia (dyspnea), kasvojen tai kurkun turpoamista (angioedeema), vaikeaa ihottuma, kutinaa (pruritus) tai vaikeita paukamia (urtikariaa), lopeta DIFICLIR-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai paikalliseen sairaalapäivystykseen (ks. kohta 4)

Jos olet allerginen makrolideille (antibioottien ryhmä), kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri kertoo, soveltuuko tämä lääke sinulle.

Jos sinulla on munuais- tai maksasairaus, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Lääkäri kertoo, soveltuuko tämä lääke sinulle.

Fidaksomisiinin käytöstä vaikeissa tapauksissa (esim. pseudomembranoottisen suolitulehduksen

yhteydessä) on vain vähän tietoa. Lääkäri tietää, onko sinun sairautesi vaikea, ja kertoo, soveltuuko tämä lääke sinulle.

Muut lääkevalmisteet ja DIFICLIR

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Muut käyttämäsi lääkkeet voivat vaikuttaa DIFICLIR-pitoisuuteen veressä, ja DIFICLIR voi vaikuttaa muiden lääkkeiden pitoisuuksiin veressä.

- Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi siklosporiini (lääke, jota käytetään elimistön immuunireaktioiden heikentämiseen esimerkiksi elin- tai luuydinsiirron jälkeen tai psoriaasin, ihottuman, nivelreuman tai nefroottisen oireyhtymän hoidossa)
- ketokonatsoli (lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- erytromysiini (lääke, jota käytetään korva-, nenä-, kurkku-, iho- tai rintakehän alueen infektioiden hoitoon)
- klaritromysiini (lääke, jota käytetään keuhkoinfektioiden, kurkkuihokkeiden, nenän sivuontelon infektioiden, iho- ja kudosisinfektioiden sekä pohjukaissuoli- tai mahahaavaan liittyvän *Helicobacter pylori* -infektion hoitoon)
- verapamiili (lääke, jota käytetään korkean verenpaineen hoitoon tai ehkäisemään rintakipukohtauksia tai sydänkohtauksen uusiutumista)
- dronedaroni ja amiodaroni (lääkkeitä, joita käytetään sydämen sykkeen säätelyyn)
- dabigatraanieteksilatti (lääke, jonka avulla ehkäistään verihyytymien muodostumista lonkan tai polven tekonivelleikkauksen jälkeen).

DIFICLIRiä ei pidä käyttää samanaikaisesti näiden lääkkeiden kanssa, ellei lääkäri ole toisin määrännyt. Jos käytät jotakin näistä lääkkeistä, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen ottamista.

Raskaus ja imetys

Älä käytä DIFICLIRiä, jos olet raskaana, ellei lääkäri ole toisin määrännyt.

Tämä siitä syystä, ettei tiedetä, aiheuttaako fidaksomisiini haittaa lapsellesi.

Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ei tiedetä, erittykö fidaksomisiini äidinmaitoon, mutta näin ei oleteta tapahtuvan.

Jos imetat, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

DIFICLIRin ei oleteta vaikuttavan ajamiseen tai työkalujen tai koneiden käyttöön.

DIFICLIR sisältää natriumbentsoaattia (E211)

Yksi millilitra tätä oraalisuspensiota sisältää 2,5 mg natriumbentsoaattia (E211). Natriumbentsoaatti (E211) voi lisätä keltaisuutta iholla ja silmänvalkuaisissa vastasyntyneillä (4 viikon ikään asti).

DIFICLIR sisältää natriumia

5 ml tätä lääkettä sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg), eli se on käytännössä 'natriumiton'.

3. Miten DIFICLIRiä otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.

Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Lääkäri määrittää oikean annoksen painosi perusteella.

- Suositeltu annostus vähintään 12,5 kg painaville potilaille on 200 mg (5 ml oraalisuspensiota) kahdesti päivässä (12 tunnin välein) 10 päivän ajan. Tämän lääkkeen toinen tuotemuoto

(tabletit) saattaa sopia paremmin aikuisille ja vanhemmille lapsille (esim. nuorille); kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekista.

Suosittelut, painon mukaan määräytyvät annokset lapsille ovat seuraavat:

Potilaan paino	Mg per annos (12 tunnin välein)	Fidaksomisiinioraalisuspension määrä (12 tunnin välein)
< 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

DIFICLIRiä voi ottaa ennen ruokailua, ruokailun yhteydessä tai sen jälkeen.

DIFICLIRin ottaminen mittaruiskun avulla

Apteekkihenkilökunta tai terveydenhuollon ammattilainen valmistaa DIFICLIR-oraalisuspension ennen sen antamista sinulle. Jos et ole saanut valmistetta suspensiomuodossa, ota yhteyttä apteekkiin tai terveydenhuollon ammattilaiseen.

Käyttöohjeet:

Käytä apteekista tai terveydenhuollon ammattilaiselta saamaasi mittaruiskua ja sovitinta varmistamaan, että mittaat oikean määrän lääkettä. Jos et ole saanut mittaruiskua ja sovitinta, ota yhteyttä apteekkiin tai terveydenhuollon ammattilaiseen.

Apteekkihenkilökunta neuvoo sinua mittaamaan lääkettä mittaruiskun avulla. Tutustu alla oleviin ohjeisiin ennen DIFICLIR-oraalisuspension ottamista.

1. Ota pullo jääkaapista 15 minuuttia ennen valmisteen ottamista.
2. Kun 15 minuuttia on kulunut, ravitele pulloa kevyesti 10 kertaa ja anna pullon seistä paikallaan minuutin ajan.
3. Tarkista, että neste on tasaista eikä siinä ole kokkareita (eli se on homogeenista).
4. Poista korkki pullosta ja kiinnitä sovitin pulloon apteekkihenkilökunnan tai terveydenhuollon ammattilaisen neuvomalla tavalla.
5. Laita mittaruiskun kärki sovittimen sisään niin että se kiinnittyy tiukasti.
6. Käännä pulloa ylösalaisin kolme kertaa ja jätä pullo niin, että ruisku on alhaalla.
7. Vedä mittaruiskun mäntää taaksepäin ja vedä lääkärin määräämä määrä lääkettä ylösalaisin olevasta pullossa ruiskuun.
8. Anna ruiskun olla paikallaan ja käännä pullo oikein päin. Varmista samalla, ettei mäntä pääse liikkumaan. Irrota ruisku varovasti sovittimesta ja varmista, että ruiskussa on oikea määrä lääkettä.
9. Anna lääke ruiskun avulla hitaasti potilaan suuhun niin, että potilas saa koko annoksen.
10. Jos olet saanut pulloon painettavan sovittimen, jätä sovitin pullonkaulaan tai noudata apteekkihenkilökunnan tai terveydenhuollon ammattilaisen antamia ohjeita.
11. Laita lääkkeen antamisen jälkeen loput suspensiosta jääkaappiin.
12. Valmista ruisku seuraavaa käyttökertaa varten huuhtelemalla se lämpimällä juomavedellä vähintään 3 kertaa tai niin monta kertaa, että ruiskusta tuleva vesi on kirkasta. Kuivaa ruiskun ulkopinta ja sisäpinta mahdollisuuksien mukaan. Jätä ruisku kuivumaan seuraavaa käyttökertaa varten.

Jos aloitit tämän lääkkeen käytön sairaalassa, apteekkihenkilökunta tai terveydenhuollon ammattilainen antaa sinulle mukaan suspensiota, mittaruiskun ja sovittimen, kun pääset kotiin.

Jos otat enemmän DIFICLIRiä kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut enemmän oraalisuspensiota kuin sinun pitäisi kerro asiasta lääkärille. Ota

lääkepakkaus mukaasi, jotta lääkäri näkee, mistä valmisteesta on kyse.

Jos unohdat ottaa DIFICLIRiä

Ota oraalisuspensio niin pian kuin muistat ellei pian ole aika ottaa jo seuraava annos. Siinä tapauksessa, jätä unohtunut annos väliin. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat DIFICLIRin käytön

Älä lopeta valmisteen käyttöä, ellei lääkäri ole näin määrännyt.

Jatka lääkkeen käyttöä kuurin loppuun asti, vaikka tuntisit olosi paremmaksi.

Jos lopetat lääkkeen käytön liian aikaisin, infektiota saattaa uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakava allerginen reaktio voi olla mahdollinen, mukaan luettuina hengitysvaikeudet (dyspnea), kasvojen tai kurkun turpoaminen (angioedema), vaikea ihottuma tai kutina (pruritus) (ks. kohta 2). Jos tällainen reaktio ilmaantuu, lopeta DIFICLIR-valmisteen käyttö ja ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, apteekkihenkilökuntaan tai paikallisen sairaalapäivystykseen.

Yleisimmät haittavaikutukset (enintään 1 käyttäjällä 10:stä) ovat

- oksentelu
- pahoinvointi
- ummetus.

Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Melko harvinaiset (enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- vähentynyt ruokahalu
- heitehuimaus, päänsärky
- suun kuivuminen, makuhäiriö (dysgeusia)
- vatsan pullistuminen, ilmavaivat
- ihottuma, kutina (pruritus)

Tuntemattomat haittavaikutukset (saatavissa oleva tieto ei riitä yleisyyden arviointiin)

- kasvojen ja kurkun turpoaminen (angioedeema), hengitysvaikeudet (dyspnea)

Muita lapsilla ja nuorilla esiintyviä haittavaikutuksia

- paukammat

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. DIFICLIRin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen.

Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Saat DIFICLIR-valmisteen suspensiona, joka säilyy korkeintaan 12 päivää. Säilytä suspensio jääkaapissa (2 °C–8 °C). Älä käytä suspensiota pullon etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä DIFICLIR sisältää

- Vaikuttava aine on fidaksomisiini.
- Muut aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa, natriumtärkkelysglykolaatti, ksantaanikumi, sitruunahappo, natriumsitraatti, natriumbentsoaatti (ks. kohta 2), sukraloosi ja marja-aromi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Valkoiset tai kellertävän valkoiset DIFICLIR-rakeet oraalisuspensiota varten on pakattu kellanruskeaan lasipulloon. Saat DIFICLIR-valmisteen apteekista tai terveydenhuollon ammattilaiselta suspensiomuodossa, ja se on valkoista tai kellertävän valkoista suspensiota.

Pakkaus ei sisällä tämän lääkkeen käytön yhteydessä tarvittavia mittaruiskua eikä sovitinta. Saat ne apteekista tai terveydenhuollon ammattilaiselta.

DIFICLIR-valmistetta on saatavana myös kalvopäällysteisinä tabletteina.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksa

Valmistaja

Almac Pharma Services Limited,
Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon,
BT63 5UA,
Yhdistynyt kuningaskunta (Iso-Britannia)

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksa

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Ohjeet käyttökuntoon saattamista varten:

1. Ravista lasipulloa varmistaaksesi, että rakeet liikkuvat vapaasti eivätkä ole takertuneet toisiinsa.
2. Mittaa 105 ml puhdistettua vettä ja lisää se lasipulloon. Ota huomioon, että kivennäisveteen, hanaveteen tai muihin nesteisiin lietettyjen fidaksomisiinirakeiden säilyvyyttä ei ole osoitettu.
3. Sulje lasipullo ja ravista sitä voimakkaasti vähintään minuutin ajan.
4. Tarkista, ettei syntyneessä nesteessä ole toisiinsa takertuneita rakeita pullon pohjalla tai muita kokkareita. Jos havaitset toisiinsa takertuneita rakeita ja kokkareita, ravista pulloa uudelleen vähintään minuutin ajan.
5. Jätä pullo seisomaan minuutin ajaksi.
6. Tarkista, että syntynyt suspensio on homogeeninen.
7. Kirjoita pullon etikettiin käyttövalmiiksi saatetun suspension viimeinen käyttöpäivämäärä (valmiin suspension käyttöaika on 12 päivää).
8. Säilytä pulloa jääkaappilämpötilassa (2–8 °C) ennen käyttöä ja sen aikana.
9. Valitse nestemäisen lääkevalmisteen antamiseen soveltuva mittaruisku ja sovitin, jotta oikean annoksen mittaaminen on mahdollista.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen suspensio (110 ml) on valkoista tai kellertävän valkoista.

Terveydenhuollon ammattilainen valitsee nestemäisten lääkkeiden antamiseen soveltuvan, markkinoilla olevan mittaruiskun ja lääkepullon sovittimen, jotta potilas tai hänen hoidostaan huolehtiva henkilö voi mitata oikean lääkeannoksen. Sovittimen pitää olla sellainen, että sitä voi käyttää yhdessä valitun mittaruiskun kanssa ja että se sopii pullonkaulan kokoon, esimerkiksi pulloon painettava sovitin (27 mm) tai kaikkiin pulloihin sopiva sovitin.

Jos fidaksomisiinihoito aloitetaan sairaalaolosuhteissa ja potilas kotiutetaan ennen hoidon loppumista, potilaalle annetaan kotiin oraalisuspensiota sekä sopiva mittaruisku ja sovitin. Potilaat tai heidän hoidostaan huolehtivat henkilöt eivät saa valmistaa oraalisuspensiota kotona.

Suostellut mittaruiskun tilavuudet oraalisuspensioannoksen mittaamiseen esitetään alla olevassa taulukossa.

Ehdotettu mittaruiskun tilavuus lääkkeen täsmälliseen annosteluun

Lääkärin määräämä annos	Suosittelut mittaruiskun tilavuus
1 ml	1 ml:n mittaruisku
2–5 ml	5 ml:n mittaruisku

Jos mahdollista, mittaruiskuun pitäisi olla merkittynä oikeaa annosta vastaava asteikko (kohdan 4.3 annostustaulukon mukaisesti).

Annostelu ravintoletkun kautta:

Jos lääke annetaan käyttämällä ravintoletkua, terveydenhuollon ammattilainen valitsee markkinoilla olevan sopivan letkun. Polyvinyylidikloridista (PVC) ja polyuretaanista (PUR) valmistettujen ravintoletkujen on osoitettu sopivan oraalisuspensioiden antamiseen. Suositellut ravintoletkukoot ja veden huuhtelutilavuudet esitetään alla olevassa taulukossa.

Suosittelut ravintoletkun koko ja huuhtelutilavuus

Suosittelut letkun koko (halkaisija)	Suosittelut huuhtelutilavuus*
4 Fr	vähintään 1 ml
5 Fr	vähintään 2 ml
6–7 Fr	vähintään 3 ml
8 Fr	vähintään 4 ml

* Perustuu 120 cm:n letkuun