

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

DIFICLIR 200 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 200 mg fidaxomicin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Kapselformad 14 mm tablett, vit till benvit färg, märkt med "FDX" på ena sidan och "200" på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

DIFICLIR filmdragerade tabletter är indicerade för behandling av *Clostridioides difficile*-infektion (CDI) även känd som *C. difficile*-associerad diarré (CDAD) hos vuxna och barn som väger minst 12,5 kg (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer rörande användning av antibakteriella medel.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna*

##### Standarddosering

Den rekommenderade dosen är 200 mg (1 tablett) 2 gånger dagligen (var 12:e timme) i 10 dagar (se avsnitt 5.1).

DIFICLIR 40 mg/ml granulat till oral suspension kan användas till vuxna patienter med svårigheter att svälja tabletter.

##### Förlängd pulsdosering

Fidaxomicin 200 mg tabletter administreras två gånger dagligen under dag 1-5 (inget tablettintag dag 6), sedan en gång dagligen varannan dag under dagarna 7-25 (se avsnitt 5.1).

Om en dos har glömts, ska den missade dosen tas så snart som möjligt eller, om det nästan är dags för nästa dos, ska tablett hoppas över helt.

##### Särskilda patientgrupper

##### *Äldre*

Dosjustering anses inte nödvändig (se avsnitt 5.2).

##### *Nedsatt njurfunktion*

Dosjustering anses inte nödvändig. På grund av begränsade kliniska data för denna patientgrupp, bör fidaxomicin användas med försiktighet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### Nedsatt leverfunktion

Dosjustering anses inte nödvändig. På grund av begränsade kliniska data för denna patientgrupp, bör fidaxomicin användas med försiktighet till patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### Pediatrik population

Den rekommenderade dosen för barn som väger minst 12,5 kg är 200 mg 2 gånger dagligen (var 12:e timme) i 10 dagar, med användning av filmdragerade tabletter eller granulat till oral suspension.

Reducerade doser rekommenderas för patienter med en kroppsvikt under 12,5 kg. Se produktresumé för DIFICLIR 40 mg/ml granulat till oral suspension.

### Administreringssätt

DIFICLIR är avsedd för oral användning.

De filmdragerade tabletterna ska administreras hela tillsammans med vatten.

De kan tas med eller utan mat.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

### Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner inklusive svår angioödem, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Om allvarlig allergisk reaktion uppstår under behandling med fidaxomicin, ska behandling med läkemedlet avbrytas och lämpliga åtgärder vidtagas.

Några av patienterna med överkänslighetsreaktioner har rapporterat en historik med allergi mot makrolider. Fidaxomicin ska användas med försiktighet hos patienter med känd allergi mot makrolider.

### Nedsatt njur- och leverfunktion

På grund av begränsade kliniska data bör fidaxomicin användas med försiktighet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

### Pseudomembranös kolit, fulminant eller livshotande CDI

På grund av begränsade kliniska data bör fidaxomicin användas med försiktighet till patienter med pseudomembranös kolit, fulminant eller livshotande CDI.

### Samtidig administrering av potenta P-glykoproteinhämmare

Samtidig administrering av potenta P-glykoproteinhämmare, t.ex. ciklosporin, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, verapamil, dronedaron och amiodaron, rekommenderas inte (se avsnitt 4.5 och 5.2). Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av potenta P-glykoproteinhämmare.

### Pediatrik population

Endast en pediatrik patient under 6 månader har exponerats för fidaxomicin i kliniska studier. Patienter under 6 månader bör därför behandlas med försiktighet.

Test för *C. difficile*-kolonisering eller -toxin rekommenderas inte till barn som är yngre än ett år på grund av hög asymtomatisk kolonisering, om inte svår diarré förekommer hos spädbarn med

riskfaktorer för stasis som Hirschsprungssjukdom, opererad analatresi eller andra allvarliga motilitetsstörningar. Alternativ etiologi bör alltid sökas och *C. difficile*-enterokolit bekräftas.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

##### Effekt av P-gp hämmare på fidaxomicin

Fidaxomicin är ett P-gp substrat. Samtidig administrering av engångsdoser av P-gp-hämmaren ciklosporin A och fidaxomicin till friska frivilliga gav en 4- respektive 2-faldig ökning av  $C_{max}$  respektive AUC för fidaxomicin och en 9,5- respektive 4-faldig ökning av  $C_{max}$  respektive AUC för den aktiva huvudmetaboliten OP-1118. Eftersom den kliniska relevansen av denna exponeringsökning är oklar, rekommenderas inte samtidig administrering av potenta P-gp-hämmare, såsom ciklosporin, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, verapamil, dronedaron och amiodaron (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### Effekt av fidaxomicin på P-gp substrat

Fidaxomicin kan vara en mild till måttlig hämmare av intestinalt P-gp.

Fidaxomicin (200 mg två gånger dagligen) hade en liten men ingen klinisk relevant effekt på digoxinexponering. Däremot kan en större effekt på P-gp-substrat som har en lägre biotillgänglighet och är mer känsliga för hämning av intestinalt P-gp, såsom dabigatranetexilat, inte uteslutas.

##### Effekt av fidaxomicin på andra transportörer

Fidaxomicin har ingen klinisk signifikant effekt vid exponeringen av rosuvastatin, ett substrat för transportörerna OATP2B1 och BCRP. Samtidig administrering av 200 mg fidaxomicin två gånger dagligen med en engångsdos av 10 mg rosuvastatin till friska försökspersoner, hade ingen klinisk signifikant effekt på  $AUC_{inf}$  för rosuvastatin.

##### Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användning av fidaxomicin hos gravida kvinnor. Djurstudier visade inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av fidaxomicin under graviditet.

##### Amning

Det är okänt om fidaxomicin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Även om inga effekter på ammade nyfödda /spädbarn förväntas, eftersom fidaxomicins systemiska exponering är låg, kan risker för barnen inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om att antingen avbryta amningen eller avbryta/avstå från fidaxomicin-behandlingen, med hänsyn tagen till nyttan av amningen för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

##### Fertilitet

Fidaxomicin hade inga effekter på fertilitet, när detta utvärderades i råttstudier (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

DIFICLIR har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är kräkning (1,2 %), illamående (2,7 %) och förstoppning (1,2 %).

### Tabell över biverkningar

Tabell 1 visar biverkningar i samband med administrering av fidaxomicin 2 gånger dagligen för behandling av *C. difficile*-infektion, rapporterade hos minst två patienter, presenterat enligt klassificering av organsystem.

Biverkningsfrekvenserna definieras på följande sätt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 1: Biverkningar**

Klassificering av organsystem enligt MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		hudutslag, klåda	allergiska reaktioner (angioödem, dyspné)
Metabolism och nutrition		minskad aptit	
Centrala och perifera nervsystemet		yrsel, huvudvärk, dysgeusi	
Magtarmkanalen	kräkning, illamående, förstoppning	bukspänningar, flatulens, muntorrhet	

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Akuta överkänslighetsreaktioner såsom angioödem och dyspné, har rapporterats efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt av fidaxomicin har utvärderats hos 136 patienter i åldrarna nyfödda till < 18 år. Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningarna hos barn förväntas var desamma som hos vuxna. Utöver de biverkningar som är presenterade i tabell 1 så rapporterades två fall av urtikaria.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

Inga biverkningar för akut överdosering har rapporterats under kliniska studier eller efter marknadsintroduktion. Dock kan potentiella biverkningar inte uteslutas och allmänna stödåtgärder rekommenderas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antidiarroika, medel vid intestinala infektioner och inflammationer, antibiotika, ATC-kod: A07AA12

#### Verkningsmekanism

Fidaxomicin är ett antibiotikum som tillhör klassen makrocycliska antibakteriella medel. Fidaxomicin är en baktericid substans som hämmar RNA-syntesen genom bakteriellt RNA-polymeras. Det interfererar med RNA-polymeras på ett annat bindningsställe än rifamycins. Hämmning av RNA-polymeras hos *Clostridium* sker vid en 20-faldigt lägre koncentration än för *E. coli* (1 µM jämfört med 20 µM), vilket delvis förklarar den betydande specificitet som fidaxomicins aktivitet har. Fidaxomicin har visats hämma *C. difficile* sporulering *in vitro*.

#### Farmakokinetiskt/Farmakodynamiskt (PK/PD) förhållande

Fidaxomicin är ett lokalt verkande läkemedel. I och med att fidaxomicin verkar lokalt i tarmen, kan systemiska farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden inte fastställas. *In vitro*-data visar dock att fidaxomicin har tidsberoende baktericid aktivitet och tyder på att tid över MIC skulle vara den parameter som bäst predicerar klinisk effekt.

#### Brytpunkter

Fidaxomicin är ett lokalt verkande läkemedel, som inte kan användas för att behandla systemiska infektioner. Det är därför inte relevant att fastställa kliniska brytpunkter. Den epidemiologiska brytpunkten för fidaxomicin och *C. difficile*, som skiljer vildtypspopulationen från isolat med förvärvade resistensegenskaper, är  $\geq 1,0$  mg/l.

#### Antimikrobiellt spektrum

Fidaxomicin är ett antimikrobiellt läkemedel med smalt spektrum, som har baktericid aktivitet mot *C. difficile*. Fidaxomicin har ett MIC<sub>90</sub> på 0,25 mg/l med avseende på *C. difficile* och dess huvudmetabolit, OP-1118, har ett MIC<sub>90</sub> på 8 mg/l. Gramnegativa organismer är väsentligen inte känsliga för fidaxomicin.

#### Effekt på tarmfloran

Studier har visat att fidaxomicinbehandling inte påverkade koncentrationerna av *Bacteroides* eller andra viktiga komponenter i den mikrobiologiska floran i faeces hos CDI-patienter.

#### Resistensmekanism

Det finns inga kända mobila genetiska element för överföring av fidaxomycinresistens. Någon korsresistens mot andra antibiotikaklasser, inklusive β-laktamer, makrolider, metronidazol, kinoloner, rifampicin och vankomycin, har inte heller upptäckts. Specifika mutationer av RNA-polymeras har associerats med minskad känslighet för fidaxomicin.

#### Klinisk effekt hos vuxna

Effekten av fidaxomicin utvärderades i två pivotala, randomiserade, dubbelblindade fas 3 studier (studie 003 och 004). Fidaxomicin jämfördes med oralt administrerat vankomycin. Det primära effektmåttet var klinisk bot utvärderat efter 12 dagar.

Non-inferiority av fidaxomicin som jämfördes med vankomycin visades i båda studierna (se tabell 2)

**Tabell 2: Kombinerade resultat av studie 003 och 004**

Per Protokoll (PP)	Fidaxomicin (200 mg två gånger dagligen i 10 dagar)	Vankomycin (125 mg fyra gånger dagligen i 10 dagar)	95 % Konfidens- intervall
Klinisk bot	91,9 % (442/481 patienter)	90,2 % (467/518 patienter)	(-1,8, 5,3)
modifierad Intent-to-Treat (mITT)	Fidaxomicin (200 mg två gånger dagligen)	Vankomycin (125 mg fyra gånger dagligen)	95 % Konfidens- intervall
Klinisk bot	87,9 % (474/539 patienter)	86,2% (488/566 patienter)	(-2.3, 5,7)

\*för behandlingsskillnad

Frekvensen av återfall under 30 dagar efter behandling bedömdes som sekundärt effektmått. Återfallsfrekvensen (inklusive recidiv) var signifikant lägre med fidaxomicin. 14,1 % gentemot 26,0 % med ett 95 % KI på [-16,8 %, -6,8 %]. Dessa studier hade dock inte en prospektiv design för att kunna bevisa prevention av ny infektion med en ny stam.

#### *Beskrivning av patientpopulationer under de pivotala kliniska prövningarna hos vuxna*

I de två pivotala kliniska studierna på patienter med CDI, var 47,9 % (479/999) av patienterna (per protokoll population)  $\geq 65$  år och 27,5 % (275/999) av patienterna behandlades samtidigt med antibiotika under studieperioden. Tjugofyra procent av patienterna uppfyllde minst ett av följande tre kriterier vid baseline för allvarlighetsgrad: kroppstemperatur  $>38.5$  °C, leukocytantal  $>15$  000 eller kreatininvärde  $\geq 1,5$  mg/dl. Patienter med fulminant kolit och patienter med multipla episoder (definierat som mer än en tidigare episod under de senaste 3 månaderna) av CDI, uteslöts ur studierna.

#### *Studier med förlängd puls-fidaxomicin-dosering (EXTEND)*

EXTEND var en randomiserad, oblindad studie som jämförde förlängd puls fidaxomicin dos med oralt administrerad vankomycin. Det primära effektmåttet bibehöll klinisk bot 30 dagar efter avslutad behandling (dag 55 för fidaxomicin, dag 40 för vankomycin). Den ihållande kliniska boten 30 dagar efter avslutad behandling var signifikant högre för fidaxomicin jämfört med vankomycin (se tabell 3).

**Tabell 1: Resultat av EXTEND studien**

modifierad Intent-to-Treat (mITT)	Fidaxomicin (200 mg två gånger dagligen i 5 dagar därefter 200 mg varannan dag)	Vankomycin (125 mg fyra gånger dagligen i 10 dagar)	95 % Konfidens- intervall*
Klinisk bot 30 dagar efter avslutad behandling	70,1 % (124/177 patienter)	59,2 % (106/179 patienter)	(1,0, 20,7)

\*for treatment difference

#### *Beskrivning av patientpopulationen i studiem med förlängd puls-fidaxomicin-dosering*

Studien genomfördes med vuxna i åldern 60 år och äldre. Medianåldern för patienterna var 75. 72 % (257/356) fick andra antibiotika under de senaste 90 dagarna. 36,5 % hade en allvarlig infektion.

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt av fidaxomicin hos pediatrika patienter i åldrarna nyfödda till  $< 18$  år utvärderades i en multicenter, prövarblindad, randomiserad, parallellgrupps-studie där 148 patienter randomiserades till antingen fidaxomicin eller vankomycin i förhållandet 2:1. Totalt randomiserades 30, 49, 40 och 29 patienter i åldersgrupperna nyfödda till  $< 2$  år, 2 till  $< 6$  år, 6 till  $< 12$  år respektive 12 till  $< 18$  år. Andelen med bekräftad klinisk respons 2 dagar efter avslutad behandling var jämförbar mellan grupperna (77,6 % i fidaxomicingruppen och 70,5 % i vankomycingruppen, med en justerad skillnad mellan grupperna på 7,5 procentenheter och 95 % KI för skillnaden på [-7,4, 23,9]). Antalet

återfall 30 dagar efter avslutad behandling var numeriskt räknat lägre med fidaxomicin (11,8 % jämfört med 29,0 %), men skillnaden är inte statistiskt signifikant (justerad skillnad på -15,8 procentenheter och 95 % KI för skillnaden på [-34,5, 0,5]). Båda behandlingarna hade liknande säkerhetsprofil.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Biotillgängligheten hos människa är inte känd. Hos friska vuxna är  $C_{max}$  cirka 9,88 ng/ml och  $AUC_{0-t}$  är 69,5 ng-h/ml efter administrering av 200 mg fidaxomicin, med ett  $T_{max}$  på 1,75 timmar. Hos CDI-patienter brukar de genomsnittliga maximala plasmanivåerna av fidaxomicin och dess huvudmetabolit OP-1118 vara 2 till 6 gånger högre än hos friska vuxna. Det förekom endast mycket begränsad ackumulering av fidaxomicin och OP-1118 i plasma efter administrering av 200 mg fidaxomicin var 12:e timme i 10 dagar.

$C_{max}$  för fidaxomicin och OP-1118 i plasma var 22 % respektive 33 % lägre efter en fettrik måltid, jämfört med vid fasta, men exponeringsgraden ( $AUC_{0-t}$ ) var likvärdig.

Fidaxomicin och metaboliten OP-1118 är P-gp substrat.

*In vitro* studier har visat att fidaxomicin och metaboliten OP-1118 är hämmare av transportörerna BCRP, MRP2 och OATP2B1, men de har inte påvisats vara substrat. Under klinisk användning, har fidaxomicin ingen klinisk relevant effekt på exponeringen av rosuvastatin, ett substrat för QATP2B1 och BCRP (se avsnitt 4.5). Den kliniska relevansen av MRP2-inhibition är ännu inte känd.

### Distribution

Distributionsvolymen hos människa är inte känd, beroende på den mycket begränsade absorptionen av fidaxomicin.

### Metabolism

Någon omfattande analys av metaboliter i plasma har inte utförts, på grund av den låga systemiska absorptionen av fidaxomicin. En huvudmetabolit, OP-1118, bildas genom hydrolys av isobutyrylestern. *In vitro*-metabolismstudier har visat att bildningen av OP-1118 inte är beroende av CYP450-enzym. Metaboliten uppvisar också antimikrobiell aktivitet (se avsnitt 5.1).

Fidaxomicin varken inducerar eller hämmar CYP450-enzym *in vitro*.

### Eliminering

Efter en engångsdos om 200 mg fidaxomicin återfanns huvuddelen av den administrerade dosen (över 92 %) i faeces som fidaxomicin eller dess metabolit OP-1118 (66 %). De huvudsakliga elimineringsvägarna för systemiskt tillgängligt fidaxomicin har inte karaktäriserats. Eliminering via urinen är försumbar (<1 %). Endast mycket låga halter av OP-1118 och inget fidaxomicin kunde detekteras i urin hos människa. Fidaxomicins halveringstid är cirka 8–10 timmar.

### Särskilda patientgrupper

#### *Äldre*

Plasmanivåerna verkar vara förhöjda hos äldre (ålder  $\geq 65$  år). Nivåerna av fidaxomicin och OP-1118 var ungefär två gånger högre hos patienter  $\geq 65$  år jämfört med patienter < 65 år. Denna skillnad anses inte vara kliniskt relevant.

#### *Pediatrisk population*



Vid 1 till 5 timmar efter administrering av filmdragerade tabletter var de skattade plasmanivåerna (medelvärde [standardavvikelse]) hos de pediatrika patienterna från 6 till < 18 år 48,53 (69,85) ng/ml respektive 143,63 (286,31) ng/ml för fidaxomicin och dess huvudmetabolit OP-1118.

#### *Inflammatorisk tarmsjukdom*

Data från en oblandad, enarmad studie på vuxna CDI patienter med samtidig inflammatorisk tarmsjukdom (IBD), indikerade inga större skillnader i plasmakoncentrationer av fidaxomicin eller av dess huvudmetabolit OP-1118, hos patienter med IBD jämfört med patienter utan IBD i andra studier. Den maximala plasmanivån för fidaxomicin och OP-1118 hos CDI patienter med samtidig IBD, var inom intervallet av de nivåer funna hos CDI patienter utan IBD.

#### *Leversjukdom*

Begränsade data från vuxna patienter med kronisk aktiv levercirros i anamnesen i fas 3-studierna, visade att medianplasmanivåerna för fidaxomicin och OP-1118 kan vara cirka två respektive tre gånger högre hos dessa patienter jämfört med icke-cirrotiska patienter.

#### *Njursjukdom*

Begränsade data från vuxna patienter tyder på att det inte föreligger någon större skillnad i plasmakoncentration för fidaxomicin eller OP-1118 mellan patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) och patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance  $\geq$  50 ml/min).

#### *Kön, vikt och etnisk härkomst*

Begränsade data tyder på att kön, vikt och etnisk härkomst inte har något större inflytande på plasmakoncentrationen av fidaxomicin eller OP-1118.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktions- och fertilitetsparametrar visade inga statistiskt signifikanta skillnader hos råttor som behandlats med fidaxomicin i doser upp till 6,3 mg/kg/dag (intravenös).

Inga målorgan för toxicitet identifierades i studier på juvenila djur, och inga viktiga potentiella risker har identifierats i de icke-kliniska studierna som kan vara relevanta för barn.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Cellulosa, mikrokristallin  
Pregelatiniserad majsstärkelse  
Hydroxipropylcellulosa  
Butylhydroxitoluen  
Natriumstärkelseglykolat  
Magnesiumstearat

#### Dragering:

Polyvinylalkohol  
Titandioxid (E171)  
Talk  
Polyetylen glykol

Lecitin (soja)

## **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

## **6.3 Hållbarhet**

3 år

## **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

100 x 1 filmdragerade tabletter i perforerade alu/alu-endosblister.

20 x 1 filmdragerade tabletter i perforerade alu/alu-endosblister.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfeldern  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/733/003-004

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännandet: 05 december 2011

Datum för senaste förnyelsen: 22 augusti 2016

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

DIFICLIR 40 mg/ml granulat till oral suspension

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ml oral suspension innehåller 40 mg fidaxomicin efter rekonstituering med vatten.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Granulat till oral suspension.

Vitt till gulaktigt granulat.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

DIFICLIR granulat till oral suspension är indicerat för behandling av *Clostridioides difficile*-infektion (CDI) även känd som *C. difficile*-associerad diarré (CDAD) hos vuxna och barn i åldrarna nyfödda till < 18 år (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Hänsyn ska tas till officiella riktlinjer rörande användning av antibakteriella medel.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Vuxna*

Den rekommenderade dosen är 200 mg (5 ml) 2 gånger dagligen (var 12:e timme) i 10 dagar.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Nedsatt njurfunktion*

Dosjustering anses inte nödvändig. På grund av begränsade kliniska data för denna patientgrupp, bör fidaxomicin användas med försiktighet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

##### *Nedsatt leverfunktion*

Dosjustering anses inte nödvändig. På grund av begränsade kliniska data för denna patientgrupp, bör fidaxomicin användas med försiktighet till patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Pediatrisk population

För lämplig dosering till den pediatrika populationen kan granulat till oral suspension eller filmdragerade tabletter användas.

Den rekommenderade dosen för barn som väger minst 12,5 kg är 200 mg (5 ml oral suspension) 2 gånger dagligen (var 12:e timme) i 10 dagar.

Den rekommenderade dosen av oral suspension för barn, beräknat på kroppsvikt, att administreras 2 gånger dagligen (var 12:e timme) i 10 dagar, presenteras i tabellen nedan.

**Tabell 2: Doseringsinstruktion för oral suspension**

Patientens vikt (viktspann)	mg per dos (var 12:e timme)	Volym av fidaxomicin oral suspension (var 12:e timme)
< 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

#### Administreringssätt

DIFICLIR är avsedd för oral användning (svälja det eller via en enteral näringssond med hjälp av en spruta om nödvändigt).

Granulatet för oral suspension kan tas med eller utan mat.

För anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering och före administrering via en enteral näringssond, se avsnitt 6.6.

Användarinstruktioner för oral suspension:

Flaskan ska tas ut från kylskåpet 15 minuter före administrering och skakas försiktigt ungefär 10 gånger. Efter rekonstituering ska den orala suspensionen endast administreras med hjälp av en oral spruta och adapter som tillhandahålls av sjukvårdspersonalen. Flaskan ska förvaras i kylskåp efter varje användning.

#### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner inklusive svår angioödem, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Om allvarlig allergisk reaktion uppstår under behandling med fidaxomicin, ska behandling med läkemedlet avbrytas och lämpliga åtgärder vidtagas.

Några av patienterna med överkänslighetsreaktioner har rapporterat en historik med allergi mot makrolider. Fidaxomicin ska användas med försiktighet hos patienter med känd allergi mot makrolider.

##### Nedsatt njur- och leverfunktion

På grund av begränsade kliniska data bör fidaxomicin användas med försiktighet till patienter med svårt nedsatt njurfunktion eller måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

##### Pseudomembranös kolit, fulminant eller livshotande CDI

På grund av begränsade kliniska data bör fidaxomicin användas med försiktighet till patienter med pseudomembranös kolit, fulminant eller livshotande CDI.

##### Samtidig administrering av potenta P-glykoproteinhämmare

Samtidig administrering av potenta P-glykoproteinhämmare, t.ex. ciklosporin, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, verapamil, dronedaron och amiodaron, rekommenderas inte (se avsnitt 4.5 och 5.2). Försiktighet rekommenderas vid samtidig administrering av potenta P-glykoproteinhämmare.

### DIFICLIR innehåller natrium

DIFICLIR läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml suspension, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

### Pediatrisk population

Endast en pediatrisk patient under 6 månader och inga patienter med en kroppsvikt på under 4 kg har exponerats för fidaxomicin i kliniska studier. Dessa patienter bör därför behandlas med försiktighet.

Test för *C. difficile*-kolonisering eller -toxin rekommenderas inte till barn som är yngre än ett år på grund av hög asymtomatisk kolonisering, om inte svår diarré förekommer hos spädbarn med riskfaktorer för stasis som Hirschsprungs sjukdom, opererad analatresi eller andra allvarliga motilitetsstörningar. Alternativ etiologi bör alltid sökas och *C. difficile*-enterokolit bekräftas.

### Innehåll av natriumbensoat

Detta läkemedel innehåller 2,5 mg natriumbensoat (E211) per ml oral suspension. Natriumbensoat kan öka risken för gulsot (gulaktig hud och ögon) hos nyfödda (upp till 4 veckors ålder).

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekt av P-gp hämmare på fidaxomicin

Fidaxomicin är ett P-gp substrat. Samtidig administrering av engångsdoser av P-gp-hämmaren ciklosporin A och fidaxomicin till friska frivilliga gav en 4- respektive 2-faldig ökning av  $C_{max}$  respektive AUC för fidaxomicin och en 9,5- respektive 4-faldig ökning av  $C_{max}$  respektive AUC för den aktiva huvudmetaboliten OP-1118. Eftersom den kliniska relevansen av denna exponeringsökning är oklar, rekommenderas inte samtidig administrering av potenta P-gp-hämmare, såsom ciklosporin, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, verapamil, dronedaron och amiodaron (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### Effekt av fidaxomicin på P-gp substrat

Fidaxomicin kan vara en mild till måttlig hämmare av intestinalt P-gp.

Fidaxomicin (200 mg två gånger dagligen) hade en liten men ingen klinisk relevant effekt på digoxinexponering. Däremot kan en större effekt på P-gp-substrat som har en lägre biotillgänglighet och är mer känsliga för hämning av intestinalt P-gp, såsom dabigatranetexilat, inte uteslutas.

### Effekt av fidaxomicin på andra transportörer

Fidaxomicin har ingen klinisk signifikant effekt vid exponeringen av rosuvastatin, ett substrat för transportörerna OATP2B1 och BCRP. Samtidig administrering av 200 mg fidaxomicin två gånger dagligen med en engångsdos av 10 mg rosuvastatin till friska försökspersoner, hade ingen klinisk signifikant effekt på  $AUC_{inf}$  för rosuvastatin.

### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga tillgängliga data från användning av fidaxomicin hos gravida kvinnor. Djurstudier visade inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av fidaxomicin under graviditet.

### Amning

Det är okänt om fidaxomicin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Även om inga effekter på ammade nyfödda /spädbarn förväntas, eftersom fidaxomicins systemiska exponering är låg, kan risker för barnen inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om att antingen avbryta amningen eller avbryta/avstå från fidaxomicin-behandlingen, med hänsyn tagen till nyttan av amningen för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

### Fertilitet

Fidaxomicin hade inga effekter på fertilitet, när detta utvärderades i råttstudier (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

DIFICLIR har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna är kräkning (1,2 %), illamående (2,7 %) och förstoppning (1,2 %).

### Tabell över biverkningar

Tabell 2 visar biverkningar i samband med administrering av fidaxomicin 2 gånger dagligen för behandling av *C. difficile*-infektion, rapporterade hos minst två patienter, presenterat enligt klassificering av organsystem.

Biverkningsfrekvenserna definieras på följande sätt: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 2: Biverkningar**

Klassificering av organsystem enligt MedDRA	Vanliga	Mindre vanliga	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		hudutslag, klåda	allergiska reaktioner (angioödem, dyspné)
Metabolism och nutrition		minskad aptit	
Centrala och perifera nervsystemet		yrsel, huvudvärk, dysgeusi	
Magtarmkanalen	kräkning, illamående, förstoppning	bukspänningar, flatulens, muntorrhet	

### Beskrivning av utvalda biverkningar

Akuta överkänslighetsreaktioner såsom angioödem och dyspné, har rapporterats efter marknadsintroduktion (se avsnitt 4.3 och 4.4).

## Pediatriisk population

Säkerhet och effekt av fidaxomicin har utvärderats hos 136 patienter i åldrarna nyfödda till < 18 år. Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningarna hos barn förväntas var desamma som hos vuxna. Utöver de biverkningar som är presenterade i tabell 2 så rapporterades två fall av urtikaria.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Inga biverkningar för akut överdosering har rapporterats under kliniska studier eller efter marknadsintroduktion. Dock kan potentiella biverkningar inte uteslutas och allmänna stödåtgärder rekommenderas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antidiarroika, medel vid intestinala infektioner och inflammationer, antibiotika, ATC-kod: A07AA12

#### Verkningsmekanism

Fidaxomicin är ett antibiotikum som tillhör klassen makrocykliska antibakteriella medel. Fidaxomicin är en baktericid substans som hämmar RNA-syntesen genom bakteriellt RNA-polymeras. Det interfererar med RNA-polymeras på ett annat bindningsställe än rifamycins. Hämmning av RNA-polymeras hos *Clostridium* sker vid en 20-faldigt lägre koncentration än för *E. coli* (1 µM jämfört med 20 µM), vilket delvis förklarar den betydande specificitet som fidaxomicins aktivitet har. Fidaxomicin har visats hämma *C. difficile* sporulering *in vitro*.

#### Farmakokinetiskt/Farmakodynamiskt (PK/PD) förhållande

Fidaxomicin är ett lokalt verkande läkemedel. I och med att fidaxomicin verkar lokalt i tarmen, kan systemiska farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden inte fastställas. *In vitro*-data visar dock att fidaxomicin har tidsberoende baktericid aktivitet och tyder på att tid över MIC skulle vara den parameter som bäst predicerar klinisk effekt.

#### Brytpunkter

Fidaxomicin är ett lokalt verkande läkemedel, som inte kan användas för att behandla systemiska infektioner. Det är därför inte relevant att fastställa kliniska brytpunkter. Den epidemiologiska brytpunkten för fidaxomicin och *C. difficile*, som skiljer vildtypspopulationen från isolat med förvärvade resistensegenskaper, är  $\geq 1,0$  mg/l.

#### Antimikrobiellt spektrum

Fidaxomicin är ett antimikrobiellt läkemedel med smalt spektrum, som har baktericid aktivitet mot *C. difficile*. Fidaxomicin har ett MIC<sub>90</sub> på 0,25 mg/l med avseende på *C. difficile* och dess huvudmetabolit, OP-1118, har ett MIC<sub>90</sub> på 8 mg/l. Gramnegativa organismer är väsentligen inte känsliga för fidaxomicin.

## Effekt på tarmfloran

Studier har visat att fidaxomicinbehandling inte påverkade koncentrationerna av *Bacteroides* eller andra viktiga komponenter i den mikrobiologiska floran i faeces hos CDI-patienter.

## Resistensmekanism

Det finns inga kända mobila genetiska element för överföring av fidaxomycinresistens. Någon korsresistens mot andra antibiotikaklasser, inklusive  $\beta$ -laktamer, makrolider, metronidazol, kinoloner, rifampicin och vankomycin, har inte heller upptäckts. Specifika mutationer av RNA-polymeras har associerats med minskad känslighet för fidaxomicin.

## Klinisk effekt hos vuxna

I de pivotala kliniska studierna på vuxna patienter utvärderades återfallsfrekvensen under 30 dagar efter behandling som sekundärt effektmått. Återfallsfrekvensen (inklusive recidiv) var signifikant lägre med fidaxomicin (Dessa studier hade dock inte en prospektiv design för att kunna bevisa prevention av ny infektion med en ny stam.

### *Beskrivning av patientpopulationer under kliniska prövningar hos vuxna*

I de två pivotala kliniska studierna på patienter med CDI, var 47,9 % (479/999) av patienterna (per protokoll population)  $\geq 65$  år och 27,5 % (275/999) av patienterna behandlades samtidigt med antibiotika under studieperioden. Tjugofyra procent av patienterna uppfyllde minst ett av följande tre kriterier vid baseline för allvarlighetsgrad: kroppstemperatur  $> 38,5$  °C, leukocytantal  $> 15\ 000$  eller kreatininvärde  $\geq 1,5$  mg/dl. Patienter med fulminant kolit och patienter med multipla episoder (definierat som mer än en tidigare episod under de senaste 3 månaderna) av CDI, uteslöts ur studierna.

## Pediatrik population

Säkerhet och effekt av fidaxomicin hos pediatrika patienter i åldrarna nyfödda till  $< 18$  år utvärderades i en multicenter, prövarblindad, randomiserad, parallellgrupps-studie där 148 patienter randomiserades till antingen fidaxomicin eller vankomycin i förhållandet 2:1. Totalt randomiserades 30, 49, 40 och 29 patienter i åldersgrupperna nyfödda till  $< 2$  år, 2 till  $< 6$  år, 6 till  $< 12$  år respektive 12 till  $< 18$  år. Andelen med bekräftad klinisk respons 2 dagar efter avslutad behandling var jämförbar mellan grupperna (77,6 % i fidaxomicingruppen och 70,5 % i vankomycingruppen, med en justerad skillnad mellan grupperna på 7,5 procentenheter och 95 % KI för skillnaden på [-7,4, 23,9]). Antalet återfall 30 dagar efter avslutad behandling var numeriskt räknat lägre med fidaxomicin (11,8 % jämfört med 29,0 %), men skillnaden är inte statistiskt signifikant (justerad skillnad på -15,8 procentenheter och 95 % KI för skillnaden på [-34,5, 0,5]). Båda behandlingarna hade liknande säkerhetsprofil.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Biotillgängligheten hos människa är inte känd. Efter administrering av 200 mg fidaxomicin filmdragerade tabletter hos friska vuxna är  $C_{max}$  cirka 9,88 ng/ml och  $AUC_{0-t}$  är 69,5 ng-h/ml, med ett  $T_{max}$  på 1,75 timmar. Hos CDI-patienter brukar de genomsnittliga maximala plasmanivåerna av fidaxomicin och dess huvudmetabolit OP-1118 vara 2 till 6 gånger högre än hos friska vuxna. Det förekom endast mycket begränsad ackumulering av fidaxomicin och OP-1118 i plasma efter administrering av 200 mg fidaxomicin var 12:e timme i 10 dagar.

$C_{max}$  för fidaxomicin och OP-1118 i plasma var 22 % respektive 33 % lägre efter en fettrik måltid, jämfört med vid fasta, men exponeringsgraden ( $AUC_{0-t}$ ) var likvärdig.

Fidaxomicin och metaboliten OP-1118 är P-gp substrat.



*In vitro* studier har visat att fidaxomicin och metaboliten OP-1118 är hämmare av transportörerna BCRP, MRP2 och OATP2B1, men de har inte påvisats vara substrat. Under klinisk användning, har fidaxomicin ingen klinisk relevant effekt på exponeringen av rosuvastatin, ett substrat för OATP2B1 och BCRP (se avsnitt 4.5). Den kliniska relevansen av MRP2-inhibition är ännu inte känd.

### Distribution

Distributionsvolymen hos människa är inte känd, beroende på den mycket begränsade absorptionen av fidaxomicin.

### Metabolism

Någon omfattande analys av metaboliter i plasma har inte utförts, på grund av den låga systemiska absorptionen av fidaxomicin. En huvudmetabolit, OP-1118, bildas genom hydrolys av isobutyrylestern. *In vitro*-metabolismstudier har visat att bildningen av OP-1118 inte är beroende av CYP450-enzym. Metaboliten uppvisar också antimikrobiell aktivitet (se avsnitt 5.1).

Fidaxomicin varken inducerar eller hämmar CYP450-enzym *in vitro*.

### Eliminering

Efter en engångsdos om 200 mg fidaxomicin återfanns huvuddelen av den administrerade dosen (över 92 %) i faeces som fidaxomicin eller dess metabolit OP-1118 (66 %). De huvudsakliga elimineringsvägarna för systemiskt tillgängligt fidaxomicin har inte karaktäriserats. Eliminering via urinen är försumbar (< 1 %). Endast mycket låga halter av OP-1118 och inget fidaxomicin kunde detekteras i urin hos människa. Fidaxomicins halveringstid är cirka 8–10 timmar.

### Särskilda patientgrupper

#### *Pediatrik population*

Vid 1 till 5 timmar efter administrering av den orala suspensionen var de skattade plasmanivåerna (medelvärde [standardavvikelse]) hos de pediatrika patienterna från 6 till < 18 år 34,60 (57,79) ng/ml respektive 102,38 (245,19) ng/ml för fidaxomicin och dess huvudmetabolit OP-1118.

#### *Äldre*

Plasmanivåerna verkar vara förhöjda hos äldre (ålder  $\geq$  65 år). Nivåerna av fidaxomicin och OP-1118 var ungefär två gånger högre hos patienter  $\geq$  65 år jämfört med patienter < 65 år. Denna skillnad anses inte vara kliniskt relevant.

#### *Inflammatorisk tarmsjukdom*

Data från en oblandad, enarmad studie på vuxna CDI patienter med samtidig inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) där tablettformuleringen använts, indikerade inga större skillnader i plasmakoncentrationer av fidaxomicin eller av dess huvudmetabolit OP-1118, hos patienter med IBD jämfört med patienter utan IBD i andra studier. Den maximala plasmanivån för fidaxomicin och OP-1118 hos CDI patienter med samtidig IBD, var inom intervallet av de nivåer funna hos CDI patienter utan IBD.

#### *Lever sjukdom*

Begränsade data från vuxna patienter med kronisk aktiv levercirros i anamnesen i fas 3-studierna där tablettformuleringen använts, visade att medianplasmanivåerna för fidaxomicin och OP-1118 kan vara cirka två respektive tre gånger högre hos dessa patienter jämfört med icke-cirrotiska patienter.

#### *Njursjukdom*

Begränsade data från vuxna patienter där tablettformuleringen använts tyder på att det inte föreligger någon större skillnad i plasmakoncentration för fidaxomicin eller OP-1118 mellan patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance < 50 ml/min) och patienter med normal njurfunktion (kreatininclearance  $\geq$  50 ml/min).

### *Kön, vikt och etnisk härkomst*

Begränsade data tyder på att kön, vikt och etnisk härkomst inte har något större inflytande på plasmakoncentrationen av fidaxomicin eller OP-1118.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktions- och fertilitetsparametrar visade inga statistiskt signifikanta skillnader hos råttor som behandlats med fidaxomicin i doser upp till 6,3 mg/kg/dag (intravenös).

Inga målorgan för toxicitet identifierades i studier på juvenila djur, och inga viktiga potentiella risker har identifierats i de icke-kliniska studierna som kan vara relevanta för barn.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Cellulosa, mikrokristallin  
Natriumstärkelseglykolat  
Xantangummi  
Citronsyra  
Natriumcitrat  
Natriumbensoat (E211)  
Sukralos  
Blandad bärsmak

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

Den rekonstituerade suspensionen är stabil i 12 dagar i kylskåp (2°C-8°C).

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.  
För förvaringsanvisningar efter rekonstituering, se avsnitt 6.3.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Barnstensfärgad glasflaska med barnskyddande kork av polypropylen i en aluminiumpåse innehållande 7,7 g granulat till oral suspension.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

DIFICLIR granulat till oral suspension ska rekonstitueras av en farmaceut eller annan sjukvårdspersonal innan det lämnas till patienten. Patientens eller vårdgivarens ska inte bereda den orala suspensionen hemma.

#### Instruktion för rekonstituering:

1. Skaka glasflaskan för att säkerställa att granulaten rör sig fritt och inte har klumpat sig.
2. Mät upp 105 ml renat vatten och håll det i glasflaskan. Observera att stabiliteten av fidaxomicin granulat som blandats ut med mineralvatten, kranvatten eller andra vätskor inte har fastställts.
3. Stäng glasflaskan och skaka kraftigt i minst 1 minut.
4. Kontrollera att den erhållna vätskan inte innehåller några granulat som klumpat sig på botten av flaskan. Om klumpade granulat syns, skaka flaskan kraftigt igen i minst 1 minut.
5. Låt flaskan stå i 1 minut.
6. Kontrollera att en homogen suspension har erhållits.
7. Skriv utgångsdatum för den rekonstituerade suspensionen på flasketiketten (hållbarheten av den rekonstituerade suspensionen är 12 dagar).
8. Förvara flaskan i kylskåpstemperatur (2°C-8°C) före och under användning.
9. Välj en lämplig oral spruta och flaskadapter för dispensering av flytande läkemedel för att mäta upp rätt dos.

Efter rekonstituering kommer suspensionen (110 ml) vara vit till gulaktig.

En lämplig, kommersiellt tillgänglig oral spruta och adapter lämplig för dispensering av flytande läkemedel ska väljas ut av sjukvårdspersonal för att patienten eller vårdgivaren ska kunna mäta upp korrekt dos. Adaptern ska vara lämplig för användning tillsammans med den valda orala sprutan och passa storleken på flaskhalsen, t.ex. en adapter som trycks in (27 mm) eller en universaladapter för flaskor.

Om behandling med fidaxomicin påbörjas på sjukhuset och patienten skrivs ut innan behandlingen är avslutad på sjukhuset ska patienten förses med den orala suspensionen och en lämplig oral spruta och adapter. Patienten eller vårdgivaren ska inte bereda den orala suspensionen hemma.

Rekommenderade sprutstorlekar för att mäta upp dosen av den orala suspensionen presenteras i tabellen nedan.

**Tabell 3: Föreslagna storlekar på orala sprutor för korrekt dosering**

Förskriften dosvolym	Rekommenderad sprutstorlek
1 ml	1 ml oral spruta
2 – 5 ml	5 ml oral spruta

Om möjligt bör graderingen motsvarande den lämpliga dosen (enligt doseringstabellen i avsnitt 4.2) markeras på den orala sprutan.

#### Administering via enteral näringssond:

Vid administrering via enteral näringssond ska en lämplig, kommersiellt tillgänglig sond väljas ut av sjukvårdspersonal. Näringssonder tillverkade av polyvinylklorid (PVC) och polyuretan (PUR) har visat sig vara kompatibla med den orala suspensionen. Rekommenderad storlek på den enterala näringssonden och på volym för spolning med vatten presenteras i tabellen nedan.

**Tabell 4: Rekommenderad storlek på enteral näringssond och spolvolym**

Rekommenderad sondstorlek (diameter)	Rekommenderad spolvolym*
4 Fr	minst 1 ml
5 Fr	minst 2 ml
6 – 7 Fr	minst 3 ml
8 Fr	minst 4 ml

\* Baserat på sonder som är 120 cm

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfeldern  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/733/005

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för första godkännandet: 05 december 2011  
Datum för senaste förnyelsen: 22 augusti 2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

*DIFICLIR filmdragerade tabletter*

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Tyskland

*DIFICLIR granulat till oral suspension*

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

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

DIFICLIR 200 mg filmdragerade tabletter  
fidaxomicin

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

1 filmdragerad tablett innehåller 200 mg fidaxomicin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 x 1 filmdragerade tabletter.  
20 x 1 filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.  
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT  
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfeldern  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/733/003 100 x 1 filmdragerade tabletter  
EU/1/11/733/004 20 x 1 filmdragerade tabletter

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

dificlir 200 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

DIFICLIR 200 mg filmdragerade tabletter  
fidaxomicin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Tillotts

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

DIFICLIR 40 mg/ml granulat till oral suspension  
fidaxomicin

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml av den färdigberedda suspensionen innehåller 40 mg fidaxomicin.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumbensoat (E211). Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat till oral suspension

1 flaska innehåller 7,7 g granulat eller 110 ml oral suspension efter beredning.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För oral användning efter beredning.

Skaka ordentligt före användning.

Använd den orala sprutan och adaptorn som du fått av apotekspersonal eller sjukvårdspersonal.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Den färdigberedda suspensionen kan förvaras i 12 dagar.

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Färdigberedd suspension: Förvaras i kylskåp.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/733/005

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

dificlir 40 mg/ml

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### PÅSE OCH FLASKA

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

DIFICLIR 40 mg/ml granulat till oral suspension  
fidaxomicin

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

1 ml av den färdigberedda suspensionen innehåller 40 mg fidaxomicin.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumbensoat (E211). Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat till oral suspension

1 flaska innehåller 7,7 g granulat eller 110 ml oral suspension efter beredning.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

För oral användning efter beredning.

Skaka ordentligt före användning.

Använd den orala sprutan och adaptern som du fått av apotekspersonal eller sjukvårdspersonal.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Den färdigberedda suspensionen kan förvaras i 12 dagar.

Utgångsdatum för färdigberedd suspension:

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Färdigberedd suspension: Förvaras i kylskåp.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Tillotts

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/11/733/005

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

## **B. BIPACKSEDEL**



## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **DIFICLIR 200 mg filmdragerade tabletter** fidaxomicin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad DIFICLIR är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder DIFICLIR
3. Hur du använder DIFICLIR
4. Eventuella biverkningar
5. Hur DIFICLIR ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad DIFICLIR är och vad det används för**

DIFICLIR är ett antibiotikum som innehåller den aktiva substansen fidaxomicin.

DIFICLIR filmdragerade tabletter används till vuxna, ungdomar och barn som väger minst 12,5 kg för att behandla infektioner i tjocktarmens slemhinna, orsakade av bakterier som kallas *Clostridioides difficile*. Denna allvarliga sjukdom kan orsaka smärtsam, svår diarré. DIFICLIR verkar genom att döda bakterierna som orsakar infektionen och hjälper till att minska diarrén i samband med infektionen.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder DIFICLIR**

##### **Använd inte DIFICLIR**

- om du är allergisk mot fidaxomicin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder DIFICLIR.

Om du tror att du kan ha fått en allvarlig allergisk reaktion såsom svårt att andas (dyspné), svullnad av ansikte eller svalg (angioödem), svåra hudutslag, svår klåda eller svåra nässelutslag (urtikaria), sluta ta DIFICLIR och kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller närmaste akutmottagning (se avsnitt 4).

Om du är allergisk mot makrolider (en typ av antibiotika), fråga din läkare innan du börjar använda detta läkemedel. Din läkare kommer att informera dig om detta läkemedel är lämpligt för dig.

Om du har njur- eller leverproblem, fråga din läkare om råd innan du använder detta läkemedel. Din läkare kommer att tala om för dig om detta läkemedel är lämpligt för dig.

Det finns endast begränsade data om användning av fidaxomicin vid svåra fall av sjukdomen (t.ex. pseudomembranös kolit). Din läkare vet om din sjukdom tillhör de svåra kategorierna och kommer att tala om för dig om detta läkemedel är lämpligt för dig.

### **Barn och ungdomar**

Ge inte detta läkemedel till barn som väger under 12,5 kg eftersom dessa barn behöver en lägre dos. För en lämplig dosering till dessa patienter kan DIFICLIR granulat till oral suspension användas.

### **Andra läkemedel och DIFICLIR**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Blodnivåerna av DIFICLIR kan påverkas av andra läkemedel som du tar, och blodnivåer av andra läkemedel kan påverkas av att du tar DIFICLIR. Sådana läkemedel är exempelvis:

- ciklosporin (ett läkemedel som används för att dämpa kroppens immunreaktioner. Det används t.ex. efter en organ- eller benmärgstransplantation, mot psoriasis eller eksem, reumatoid artrit eller nefrotiskt syndrom)
- ketokonazol (ett läkemedel som används för att behandla svampinfektioner)
- erytromycin (ett läkemedel som används för att behandla infektioner i öron, näsa, hals, bröstorg och hud)
- klaritromycin (ett läkemedel som används för att behandla infektioner i nedre luftvägarna, infektioner i hals och bihålor, infektioner i hud och vävnader och infektioner med *Helicobacter pylori* vid sår i magsäcken och tolvfingertarmen)
- verapamil (ett läkemedel som används för att behandla högt blodtryck eller för att förhindra kärlkramp. Det kan också användas efter en hjärtinfarkt för att förhindra en ny infarkt)
- dronedaron och amiodaron (läkemedel som används för att reglera hjärtrytmen)
- dabigatranetexilat (ett läkemedel som används för att förhindra att det bildas blodproppar efter en höftleds- eller knäledsoperation)

Du bör inte använda DIFICLIR i kombination med något av dessa läkemedel, om inte din läkare säger det. Om du använder något av dessa läkemedel, rådfråga din läkare innan du tar detta läkemedel.

### **Graviditet och amning**

Du bör inte ta DIFICLIR om du är gravid, om inte din läkare säger att du ska göra det.

Orsaken är att det inte är känt om fidaxomicin kan skada ditt barn.

Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Det är inte känt om fidaxomicin passerar över i bröstmjölk, men det förväntas inte göra det.

Om du är ammar, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

DIFICLIR förväntas inte påverka din förmåga att köra bil, använda verktyg eller maskiner.

### **DIFICLIR innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur du använder DIFICLIR**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Standarddosering för patienter som väger minst 12,5 kg är en tablett (200 mg), två gånger dagligen (en tablett var 12:e timme) under 10 dagar (se schema 1 nedan).

Det är möjligt att din läkare har förskrivit en alternativ dosering. Rekommendationen för en alternativ dosering är tablettintag två gånger dagligen under dag 1-5. Ta ingen tablett dag 6, sedan en tablett dagligen varannan dag under dagarna 7-25 (se även schema 2 nedan).

### Schema 1 - Standarddosering

DAG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Morgon	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Kväll	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

### Schema 2 - Alternativ dosering

DAG	1	2	3	4	5
Morgon	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Kväll	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

  

DAG	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg

  

DAG	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 filmdragerad tablett

- Ingen tablett

Svälj tabletterna hela med ett glas vatten. Du kan ta DIFICLIR före, under eller efter måltid.

DIFICLIR granulat till oral suspension ska användas till patienter som väger mindre än 12,5 kg. Denna läkemedelsform (oral suspension) kan också vara mer lämpad för patienter över 12,5 kg, rådfråga läkare eller apotekspersonal.

### Om du använt för stor mängd av DIFICLIR

Om du har tagit fler tabletter än vad du borde, tala med en läkare. Ta med dig läkemedelsförpackningen så att läkaren vet vad du har tagit.

### Om du har glömt att använda DIFICLIR

Ta tablett så snart du kommer ihåg, såvida det inte är dags för nästa dos. I så fall, hoppa över den missade dosen. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### Om du slutar att använda DIFICLIR

Sluta inte att ta DIFICLIR om inte din läkare har rådgivit dig att göra det.

Fortsätt att ta detta läkemedel tills kuren är avslutad, även om du känner dig bättre.

Om du slutar att ta läkemedlet för tidigt kan infektionen komma tillbaka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

En allvarlig allergisk reaktion kan uppstå, med bland annat andningssvårigheter(dyspné), svullnad av ansikte eller svalg(angioödem), svåra hudutslag eller svår klåda (pruritus) (se avsnitt 2). Om någon av dessa reaktioner uppstår, sluta ta DIFICLIR och kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller närmaste akutmottagning.

**De vanligaste biverkningarna (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) är:**

- kräkningar
- illamående
- förstoppning

Andra eventuella biverkningar är:

**Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- minskad aptit
- yrsel, huvudvärk
- muntorrhet, förändrad smak (dysgeusi)
- uppkördhet, gasbildning (flatulens)
- hudutslag, klåda (pruritus)

**Inte kända biverkningar (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data)**

- svullnad av ansikte och svalg (angioödem), svårt att andas (dyspné)

**Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar**

- nässelutslag

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur DIFICLIR ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter "EXP". Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är fidaxomicin. 1 filmdragerad tablett innehåller 200 mg fidaxomicin.
- Övriga innehållsämnen är:  
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, pregelatiniserad stärkelse, hydroxipropylcellulosa, butylhydroxitoluen, natriumstärkelseglykolat och magnesiumstearat.  
Dragering: polyvinylalkohol, titandioxid (E171), talk, polyetylen glykol och lecitin (soja).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

DIFICLIR 200 mg filmdragerade tablett är vita till benvita, kapselformade tablett, märkta med "FDX" på ena sidan och "200" på den andra sidan.

DIFICLIR finns i:

- 100 x 1 filmdragerade tablett i perforerade alu/alu-endosblister.
- 20 x 1 filmdragerade tablett i perforerade alu/alu-endosblister.

DIFICLIR finns också tillgängligt som granulat till oral suspension.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden

Tyskland

**Denna bipacksedel ändrades senast**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **DIFICLIR 40 mg/ml granulat till oral suspension** fidaxomicin

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får några biverkningar, tala med din läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad DIFICLIR är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder DIFICLIR
3. Hur du använder DIFICLIR
4. Eventuella biverkningar
5. Hur DIFICLIR ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad DIFICLIR är och vad det används för**

DIFICLIR är ett antibiotikum som innehåller den aktiva substansen fidaxomicin.

DIFICLIR oral suspension används till vuxna, ungdomar och barn i åldrarna nyfödda till under 18 år för att behandla infektioner i tjocktarmens slemhinna, orsakade av bakterier som kallas *Clostridioides difficile*. Denna allvarliga sjukdom kan orsaka smärtsam, svår diarré. DIFICLIR verkar genom att döda bakterierna som orsakar infektionen och hjälper till att minska diarrén i samband med infektionen.

#### **2. Vad du behöver veta innan du använder DIFICLIR**

##### **Använd inte DIFICLIR**

- om du är allergisk mot fidaxomicin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du använder DIFICLIR.

Om du tror att du kan ha fått en allvarlig allergisk reaktion såsom svårt att andas (dyspné), svullnad av ansikte eller svalg (angioödem), svåra hudutslag, svår klåda eller svåra nässelutslag (urtikaria), sluta ta DIFICLIR och kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller närmaste akutmottagning (se avsnitt 4).

Om du är allergisk mot makrolider (en typ av antibiotika), fråga din läkare innan du börjar använda detta läkemedel. Din läkare kommer att informera dig om detta läkemedel är lämpligt för dig.

Om du har njur- eller leverproblem, fråga din läkare om råd innan du använder detta läkemedel. Din läkare kommer att tala om för dig om detta läkemedel är lämpligt för dig.

Det finns endast begränsade data om användning av fidaxomicin vid svåra fall av sjukdomen (t.ex. pseudomembranös kolit). Din läkare vet om din sjukdom tillhör de svåra kategorierna och kommer att tala om för dig om detta läkemedel är lämpligt för dig.

### **Andra läkemedel och DIFICLIR**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel.

Blodnivåerna av DIFICLIR kan påverkas av andra läkemedel som du tar, och blodnivåer av andra läkemedel kan påverkas av att du tar DIFICLIR. Sådana läkemedel är exempelvis:

- ciklosporin (ett läkemedel som används för att dämpa kroppens immunreaktioner. Det används t.ex. efter en organ- eller benmärgstransplantation, mot psoriasis eller eksem, reumatoid artrit eller nefrotiskt syndrom)
- ketokonazol (ett läkemedel som används för att behandla svampinfektioner)
- erytromycin (ett läkemedel som används för att behandla infektioner i öron, näsa, hals, bröstorg och hud)
- klaritromycin (ett läkemedel som används för att behandla infektioner i nedre luftvägarna, infektioner i hals och bihålor, infektioner i hud och vävnader och infektioner med *Helicobacter pylori* vid sår i magsäcken och tolvfingertarmen)
- verapamil (ett läkemedel som används för att behandla högt blodtryck eller för att förhindra kärlkramp. Det kan också användas efter en hjärtinfarkt för att förhindra en ny infarkt)
- dronedaron och amiodaron (läkemedel som används för att reglera hjärtrytmen)
- dabigatranetexilat (ett läkemedel som används för att förhindra att det bildas blodproppar efter en höftleds- eller knäledsoperation)

Du bör inte använda DIFICLIR i kombination med något av dessa läkemedel, om inte din läkare säger det. Om du använder något av dessa läkemedel, rådfråga din läkare innan du tar detta läkemedel.

### **Graviditet och amning**

Du bör inte ta DIFICLIR om du är gravid, om inte din läkare säger att du ska göra det.

Orsaken är att det inte är känt om fidaxomicin kan skada ditt barn.

Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Det är inte känt om fidaxomicin passerar över i bröstmjölk, men det förväntas inte göra det.

Om du är ammar, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

DIFICLIR förväntas inte påverka din förmåga att köra bil, använda verktyg eller maskiner.

### **DIFICLIR innehåller natriumbensoat (E211)**

Detta läkemedel innehåller 2,5 mg natriumbensoat (E211) per ml oral suspension. Natriumbensoat kan öka risken för gulsot (gulaktig hud och ögon) hos nyfödda (upp till 4 veckors ålder).

### **DIFICLIR innehåller natrium**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 5 ml suspension, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **3. Hur du använder DIFICLIR**

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Din läkare kommer att bestämma din dos som beror av din vikt.

Den rekommenderade dosen för patienter som väger minst 12,5 kg är 200 mg (5 ml oral suspension) 2 gånger dagligen (var 12:e timme) i 10 dagar. En annan form av detta läkemedel (tabletter) kan vara mer lämpligt för vuxna och äldre barn (t.ex. ungdomar); fråga läkare eller apotekspersonal.

Den rekommenderade dosen för barn, beräknat på kroppsvikt, är:

Patientens vikt (viktspann)	mg per dos (var 12:e timme)	Volym av fidaxomicin oral suspension (var 12:e timme)
< 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

Du kan ta DIFICLIR före, under eller efter måltid.

### Hur du tar DIFICLIR med hjälp av en oral spruta

Apotekspersonal eller sjukvårdspersonal kommer att bereda DIFICLIR oral suspension innan de ger den till dig. Om produkten du fått inte är en suspension, kontakta apotekspersonal eller sjukvårdspersonal.

#### Användarinstruktion:

Använd den orala sprutan och adaptorn som du fått av apotekspersonal eller sjukvårdspersonal för att vara säker på att du mäter upp rätt mängd. Om du inte fått någon oral spruta eller adapter, kontakta apotekspersonal eller sjukvårdspersonal.

Apotekspersonal kommer att instruera dig hur man mäter upp läkemedlet med hjälp av den orala sprutan. Läs instruktionerna nedan innan du använder DIFICLIR suspension.

1. Ta ut flaskan från kylskåpet 15 minuter innan du ska ta läkemedlet.
2. Efter 15 minuter, skaka flaskan försiktigt 10 gånger och låt flaskan stå i 1 minut.
3. Kontrollera att vätskan är slät och utan klumpar (d.v.s. homogen).
4. Ta bort korken och sätt fast adaptorn på flaskan enligt instruktionen du fått av apotekspersonal eller sjukvårdspersonal.
5. Sätt in spetsen på den orala sprutan i adaptorn tills den sitter stadigt på plats.
6. Vänd flaskan 3 gånger och vänd den sedan upp och ner så att sprutan är i botten.
7. Dra kolven på den orala sprutan neråt för att få ut den mängd som din läkare förskrivit, från den upp- och nervända flaskan.
8. Låt sprutan sitta kvar och vänd flaskan upprätt. Se till att kolven inte rör sig. Ta försiktigt bort sprutan från adaptorn och kontrollera att rätt dos är uppmätt.
9. Spruta långsamt ut den orala suspensionen direkt i patientens mun tills allt läkemedlet har getts.
10. Om du har fått en adapter som trycks in i flaskhalsen, lämna kvar den i flaskhalsen eller följ instruktionerna som du fått av apotekspersonal eller sjukvårdspersonal.
11. Efter att du tagit läkemedlet, förvara den återstående suspensionen i kylskåp.
12. För att du ska kunna återanvända den orala sprutan, spola den med varmt kranvatten (minst 3 gånger) eller tills rent vatten kommer ut från sprutan. Torka yttre och inre ytor så mycket som möjligt. Låt torka till nästa användning.

Om du har börjat använda denna produkt på sjukhus kommer apotekspersonal eller sjukvårdspersonal att tillhandahålla suspensionen, den orala sprutan och adaptorn när du skrivs ut.

### Om du använt för stor mängd av DIFICLIR

Om du har tagit mer oral suspension än vad du borde, tala med en läkare. Ta med dig läkemedelsförpackningen så att läkaren vet vad du har tagit.

### Om du har glömt att använda DIFICLIR



Ta den orala suspensionen så snart du kommer ihåg, såvida det inte är dags för nästa dos. I så fall, hoppa över den missade dosen. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

#### **Om du slutar att använda DIFICLIR**

Sluta inte att ta DIFICLIR om inte din läkare har rådgivit dig att göra det.

Fortsätt att ta detta läkemedel tills kuren är avslutad, även om du känner dig bättre.

Om du slutar att ta läkemedlet för tidigt kan infektionen komma tillbaka.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

En allvarlig allergisk reaktion kan uppstå, med bland annat andningssvårigheter (dyspné), svullnad av ansikte eller svalg(angioödem), svåra hudutslag eller svår klåda (pruritus) (se avsnitt 2). Om någon av dessa reaktioner uppstår, sluta ta DIFICLIR och kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller närmaste akutmottagning.

**De vanligaste biverkningarna (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare) är:**

- kräkningar
- illamående
- förstoppning

Andra eventuella biverkningar är:

**Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)**

- minskad aptit
- yrsel, huvudvärk
- muntorrhet, förändrad smak (dysgeusi)
- uppkördhet, gasbildning (flatulens)
- hudutslag, klåda (pruritus)

**Inte kända biverkningar (frekvens kan inte beräknas från tillgängliga data)**

- svullnad av ansikte och svalg (angioödem), svårt att andas (dyspné)

**Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar**

- nässelutslag

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

#### **5. Hur DIFICLIR ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

DIFICLIR kommer att lämnas till dig som en suspension som kan förvaras i upp till 12 dagar. Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Använd suspensionen före utgångsdatum som står skrivet på flasketiketten.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är fidaxomicin.
- Övriga innehållsämnen är: mikrokristallin cellulosa, natriumstärkelseglykolat, xantangummi, citronsyra, natriumcitrat, natriumbensoat (se avsnitt 2), sukralos, blandad bärsmak.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

DIFICLIR tillhandahålls i en bärnstensfärgad glasflaska som ett vitt till gulaktigt granulat till oral suspension. DIFICLIR kommer att lämnas till dig av apotekspersonal eller sjukvårdspersonal som en suspension som är vit till gulaktig.

Förpackningen innehåller inte den orala sprutan och adaptorn som ska användas tillsammans med denna produkt. Dessa kommer att lämnas till dig av apotekspersonal eller annan sjukvårdspersonal.

DIFICLIR finns också tillgänglig i form av filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Tyskland

### Tillverkare

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

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Tyskland

### Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

#### Instruktion för rekonstituering

1. Skaka glasflaskan för att säkerställa att granulaten rör sig fritt och inte har klumpat sig.
2. Mät upp 105 ml renat vatten och häll i det i glasflaskan. Observera att stabiliteten av fidaxomicin granulat som blandats ut med mineralvatten, kranvatten eller andra vätskor inte har fastställts.
3. Stäng glasflaskan och skaka kraftigt i minst 1 minut.

4. Kontrollera att den erhållna vätskan inte innehåller några granulat som klumpat sig på botten av flaskan. Om klumpade granulat syns, skaka flaskan kraftigt igen i minst 1 minut.
5. Låt flaskan stå i 1 minut.
6. Kontrollera att en homogen suspension har erhållits.
7. Skriv utgångsdatum för den rekonstituerade suspensionen på flasketiketten (hållbarheten av den rekonstituerade suspensionen är 12 dagar).
8. Förvara flaskan i kylskåpstemperatur (2°C-8°C) före och under användning.
9. Välj en lämplig oral spruta och flaskadapter för dispenserering av flytande läkemedel för att mäta upp rätt dos.

Efter rekonstituering kommer suspensionen (110 ml) vara vit till gulaktig.

En lämplig, kommersiellt tillgänglig oral spruta och adapter lämplig för dispenserering av flytande läkemedel ska väljas ut av sjukvårdspersonal för att patienten eller vårdgivaren ska kunna mäta upp korrekt dos. Adaptern ska vara lämplig för användning tillsammans med den valda orala sprutan och passa storleken på flaskhalsen, t.ex. en adapter som trycks in (27 mm) eller en universaladapter för flaskor.

Om behandling med fidaxomicin påbörjas på sjukhuset och patienten skrivs ut innan behandlingen är avslutad på sjukhuset ska patienten förses med den orala suspensionen och en lämplig oral spruta och adapter. Patienten eller vårdgivaren ska inte bereda den orala suspensionen hemma.

Rekommenderade sprutstorlekar för att mäta upp dosen av den orala suspensionen presenteras i tabellen nedan.

#### Föreslagna storlekar på orala sprutor för korrekt dosering

Förskrivna dosvolym	Rekommenderad sprutstorlek
1 ml	1 ml oral spruta
2 – 5 ml	5 ml oral spruta

Om möjligt bör graderingen motsvarande den lämpliga dosen (enligt doseringstabellen i avsnitt 3) markeras på den orala sprutan.

#### Administering via enteral näringssond:

Vid administrering via enteral näringssond ska en lämplig, kommersiellt tillgänglig sond väljas ut av sjukvårdspersonal. Näringssonder tillverkade av polyvinylklorid (PVC) och polyuretan (PUR) har visat sig vara kompatibla med den orala suspensionen. Rekommenderad storlek på den enterala näringssonden och på volym för spolning med vatten presenteras i tabellen nedan.

#### Rekommenderad storlek på enteral näringssond och spolvolym

Rekommenderad sondstorlek (diameter)	Rekommenderad spolvolym*
4 Fr	minst 1 ml
5 Fr	minst 2 ml
6 – 7 Fr	minst 3 ml
8 Fr	minst 4 ml

\* Baserat på sonder som är 120 cm