

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DIFICLIR 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg fidaksomitsiini (*Fidaxomicinum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett

Kapslikujulised valged kuni valkjad 14 mm tabletid, mille ühele küljele on pressitud „FDX” ja teisele küljele number „200”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

DIFICLIR õhukese polümeerikattega tabletid on näidustatud *Clostridioides difficile*’i põhjustatud nakkuste ehk *C. difficile*’i põhjustatud kõhulahtisuse raviks täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga vähemalt 12,5 kg (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Tava annustamine

Soovitav annus on 200 mg (üks tablett) kaks korda ööpäevas (iga 12 tunni järel) 10 päeva vältel (vt lõik 5.1).

DIFICLIR 40 mg/ml suukaudse suspensiooni graanuleid võib kasutada täiskasvanud patsientidel, kellel on raskusi tablettide neelamisega.

Pikendatud vahelduvannustamine

Fidaksomitsiini 200 mg tablette manustatakse kaks korda ööpäevas päevadel 1. kuni 5. (tabletti ei võeta 6. päeval), seejärel üks kord ööpäevas üle päeva päevadel 7. kuni 25. (vt lõik 5.1).

Kui annus on ununenud, tuleb vahelejäanud annus võtta niipea kui võimalik, või kui järgmise annuse võtmise aeg on peaaegu käes, tuleb tablett üldse vahele jätta.

Eripopulatsioonid

Eakad

Annuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Piiratud kliiniliste andmete tõttu selles rühmas tuleb fidaksomitsiini raske neerukahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Piiratud kliiniliste andmete tõttu selles rühmas tuleb fidaksomitsiini mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Soovitav annus lastele kehakaaluga vähemalt 12,5 kg on 200 mg (õhukese polümeerikattega tabletina või suukaudse suspensiooni graanulitena) kaks korda ööpäevas (iga 12 tunni järel) 10 päeva jooksul.

Patsientidel kehakaaluga alla 12,5 kg soovitatakse kasutada vähendatud annuseid. Vaata DIFICLIR 40 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulite ravimi omaduste kokkuvõtet.

Manustamisviis

DIFICLIR on ette nähtud suukaudseks kasutamiseks.

Õhukese polümeerikattega tabletid tuleb sisse võtta tervelt koos veega.

Neid võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Teatatud on ülitundlikusreaktsioonide, sh raske angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). Kui ravi ajal fidaksomitsiini ilmneb raske ülitundlikkusreaktsioon, tuleb ravimi võtmine lõpetada ja kasutusele võtta asjakohased meetmed.

Mõned patsiendid, kellel tekkisid ülitundlikkusreaktsioonid, teatasid varem esinenud allergiast makroliidide suhtes. Fidaksomitsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on esinenud allergiat makroliidide suhtes.

Neerude ja kuseteede häired

Piiratud kliiniliste andmete tõttu tuleb fidaksomitsiini kasutada ettevaatusega raske neerukahjustusega või mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Pseudomembranoosne koliit, raske või eluohtlik *Clostridioides difficile* nakkus (*Clostridioides difficile* infections, CDI)

Piiratud kliiniliste andmete tõttu tuleb fidaksomitsiini kasutada ettevaatusega pseudomembranoosse koliidiga, raske või eluohtliku CDI-ga patsientidel.

Samaegne manustamine tugevate P-glükoproteiini inhibiitoritega

Ravimit ei ole soovitatav manustada koos tugevate P-glükoproteiini inhibiitoritega, nt tsüklosporiin, ketokonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, verapamiil, dronedaroon ja amiodaroon (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Juhul, kui fidaksomitsiini manustatakse koos tugevate P-glükoproteiini inhibiitoritega, tuleb olla ettevaatlik.

Lapsed

Kliinilistes uuringutes on fidaksomitsiini saanud ainult üks alla 6 kuu vanune laps. Seetõttu tuleb alla

6 kuu vanuseid patsiente ravida ettevaatusega.

C. difficile koloniseerumise või toksiini testimine ei ole soovitatav lastel alla 1 aasta asümptomaatilise kolonisatsiooni suure esinemise tõttu, välja arvatud raske kõhulahtisuse korral imikutel, kellel on staasi riskifaktorid nagu Hirschsprungi tõbi, opereeritud anaalatreesia või teised tõsised soolemootorika häired. Alati tuleb otsida alternatiivseid põhjuseid ja *C. difficile* enterokoliit tõestada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

P-gp inhibiitorite toime fidaksomitsiinile

Fidaksomitsiin on P-glükovaalgu (P-gp) substraat. P-gp inhibiitori tsüklosporiin A ja fidaksomitsiini ühekordsete annuste koosmanustamine põhjustas tervetel vabatahtlikel fidaksomitsiini C_{max} -i ja AUC vastavalt 4- ja 2-kordse suurenemise ning peamise aktiivse metaboliidi (OP-1118) C_{max} -i ja AUC vastavalt 9,5- ja 4-kordse suurenemise. Kuna ekspositsiooni sellise suurenemise kliiniline tähtsus on selgusetu, ei ole ravimit soovitatav manustada koos tugevate P-gp inhibiitoritega, nt tsüklosporiini, ketokonasooli, erütromütsiini, klaritromütsiini, verapamiili, dronedarooni või amiodarooniga (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Fidaksomitsiini toime P-gp substraadile

Fidaksomitsiin võib olla seedetrakti P-gp kerge kuni mõõdukas inhibiitor. Fidaksomitsiin (200 mg kaks korda päevas) suurendas vähesel, kliiniliselt ebaolulisel määral digoksiini ekspositsiooni. Välistada ei saa aga tugevamat mõju väiksema biosaadavusega ning seedetrakti P-gp inhibeerimise suhtes tundlikematele P-gp substraatidele, näiteks dabigatraaneteksilaadile.

Fidaksomitsiini toime teistele transporteritele

Fidaksomitsiinil ei ole kliiniliselt olulist toimet rosuvastatiini ekspositsioonile, mis on transporterite OATP2B1 ja BCRP substraat. 200 mg fidaksomitsiini koosmanustamisel kaks korda ööpäevas ühekordse annuse 10 mg rosuvastatiiniga tervetele isikutele ei leitud kliiniliselt olulist toimet rosuvastatiini AUC_{inf} -le.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Fidaksomitsiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näidanud otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Ettevaatusena on parem vältida fidaksomitsiini kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas fidaksomitsiin ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Kuna fidaksomitsiini süsteemne toime on nõrk, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata; riski vastsündinutele/imikutele ei saa siiski välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või fidaksomitsiini ravi katkestamine/jätkamine, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Rottidel hinnatuna ei omanud fidaksomitsiini toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

DIFICLIR ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed on oksendamine (1,2%), iiveldus (2,7%) ja kõhukinnisus (1,2%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on esitatud kõrvaltoimed, mis seostusid fidaksomitsiini kaks korda ööpäevas manustamisega *C. difficile*'i põhjustatud nakkuse ravis ning mis esinesid vähemalt kahel patsiendil. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside järgi.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud järgmise skeemi järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Immuunsüsteemi häired		lööve, sügelus	ülitundlikkusreaktsioonid (angioödeem, düspnoe)
Ainevahetus- ja toitumishäired		vähenenud söögiisu	
Närvisüsteemi häired		pearinglus, peavalu, düsgeusia	
Seedetrakti häired	oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus	kõhupuhitus, puhitus, suukuivus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletulekujärgselt on teatatud ägedatest ülitundlikkusreaktsioonidest nagu angioödeem ja düspnoe (vt lõik 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Fidaksomitsiini ohutust ja efektiivsust on hinnatud 136 patsiendil alates sünnist kuni 18 aasta vanuseni. Lastel on eeldatavalt samasuguse esinemissageduse, tüübi ja raskusega kõrvaltoimed nagu täiskasvanutel. Lisaks tabelis 1 toodud kõrvaltoimetele teatati kahest urtikaaria juhust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste uuringute käigus või turuletulekujärgselt ei ole teatatud ägedast üleannustamisest põhjustatud kõrvaltoimetest. Kuigi tekkida võivad kõrvaltoimeid ei saa välistada ja soovitatav on üldine toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kõhulahtisuse-, soolepõletiku- ja sooleinfektsioonivastased ained, antibiootikumid.
ATC-kood: A07AA12.

Toimemehhanism

Fidaksomitsiin on antibakteriaalsete ravimite makrotsükliilise klassi kuuluv antibiootikum. Fidaksomitsiin on bakteritsiidne ja inhibeerib RNA sünteesi bakteriaalse RNA polümeraasi kaudu. Ravim mõjutab RNA polümeraasi rifamütsiinidest erinevast asukohast. Klostriidide RNA polümeraasi inhibeerimine toimub 20 korda väiksema kontsentratsiooni juures kui on *E. coli* ensüümi korral (1 µM vs 20 µM), selgitades osaliselt fidaksomitsiini toime märkimisväärset spetsiifilisust. *In vitro* ilmnes fidaksomitsiinil *C. difficile*'i põhjustatud sporulatsiooni inhibeeriv toime.

Farmakokineetika/farmakodünaamika (FK/FD) seos

Fidaksomitsiin on lokaalselt toimiv ravim. Et tegemist on paikse ainega, ei saa kindlaks määrata farmakokineetika/farmakodünaamika seost, kuid *in vitro* andmed näitavad fidaksomitsiinil siiski ajast sõltuvat bakteritsiidset toimet ja pakuvad, et MIC-i ületava sisalduse aeg võib olla kliinilise efektiivsuse kõige etteennustatavam parameeter.

Piirkontsentratsioonid

Fidaksomitsiin on paikselt toimiv ravim, mida ei saa kasutada süsteemsete nakkuste raviks. Seetõttu ei ole kliiniliste piirkontsentratsioonide kindlaks määramine asjakohane. Fidaksomitsiini ja *C. difficile*'i epidemioloogiline piirväärtus, mis eristab metsikut tüüpi populatsiooni omandatud resistentsuse tunnustega isolaatidest, on $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikroobne spekter

Fidaksomitsiin on kitsa toimeskaalaga mikroobidevastane ravim, millel on bakteritsiidne toime *C. difficile*'i vastu. Fidaksomitsiini MIC₉₀ on 0,25 mg/l versus *C. difficile*'i ja selle põhimetaboliidi (OP-1118) MIC₉₀ on 8 mg/l. Gramnegatiivsed organismid ei ole loomuomaselt fidaksomitsiinile vastuvõtlikud.

Toime soolestiku floorale

Uuringud CDI-diagnoosiga patsientidel on näidanud, et ravi fidaksomitsiiniga ei mõjuta bakteroidide kontsentratsioone ega muid mikrofloora peamisi komponente roojas.

Resistentsuse mehhanismid

Fidaksomitsiini suhtes resistentseid ülekantavaid elemente ei ole teada. Samuti ei ole avastatud ristresistentsust ühegi teise antibiootikumide klassiga, sh β-laktaamide, makroliidide, metronidasooli, kvinoloonide, rifampiini ja vankomütsiiniga. RNA polümeraasi konkreetset mutatsioonid seostuvad vähenenud vastuvõtlikkusega fidaksomitsiini suhtes.

Kliiniline efektiivsus täiskasvanutel

Fidaksomitsiini tõhusust hinnati kahes olulises randomiseeritud topeltpimesas 3. faasi uuringus (uuring 003 ja 004). Fidaksomitsiini võrreldi suukaudselt manustatava vankomütsiiniga. Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline paranemine, mida hinnati 12 päeva pärast.

Mõlemas uuringus tõestati, et fidaksomitsiin ei olnud halvem võrreldes vankomütsiiniga (vt tabel 2).

Tabel 1: Uuringute 003 ja 004 kombineeritud tulemused

Vastavalt protokollile	Fidaksomitsiin (200mg kaks korda ööpäevas 10 päeva)	Vankomütsiin (125mg neli korda ööpäevas 10 päeva)	95% usaldusvahemik*
Kliiniline paranemine	91,9% (442/481 patsienti)	90,2% (467/518 patsienti)	(-1,8; 5,3)
muudetud ravikavatsus (modified Intent-to-Treat, mITT)	Fidaksomitsiin (200mg kaks korda ööpäevas)	Vankomütsiin (125mg neli korda ööpäevas)	95% usaldusvahemik*
Kliiniline paranemine	87,9% (474/539 patsienti)	86,2% (488/566 patsienti)	(-2,3; 5,7)

*erinevus ravi puhul

Teisene tulemusnäitaja oli retsidiivsuse määr 30 päeva jooksul pärast ravi. Korduvuse (sh retsidiivid) määr oli fidaksomitsiiniga oluliselt madalam (14,1% võrreldes 26,0%-ga, 95% CI [-16,8%, -6,8%]), kuid need uuringud ei olnud prospektiivselt kavandatud, et tõestada uue tüvega uuesti nakatumise vältimist.

Olulistes kliinilistes uuringutes täiskasvanutel osalenud patsiendipopulatsiooni kirjeldus

Kahes kliinilises uuringus CDI-patsientidega olid 47,9% (479/999) patsientidest (protokollijärgse rühma kohta) ≥65-aastased ja 27,5% (275/999) patsientidest raviti uuringuperioodi ajal samaaegselt ka teiste antibiootikumidega. 24% patsientidest vastas uuringute alguses vähemalt ühele haiguse raskusastet väljendavale kriteeriumile: kehatemperatuur >38,5 °C, leukotsüütide arv >15 000 või kreatiniin ≥1,5 mg/dl. Uuringutest jäeti välja raske koliidiga patsiendid ja mitme CDI episoodiga (rohkem kui üks eelnev episood eelmise 3 kuu jooksul) patsiendid.

Uuring fidaksomitsiini pikendatud vahelduvannustamisega (EXTEND)

EXTEND oli randomiseeritud avatud uuring, milles võrreldi fidaksomitsiini pikendatud vahelduvannustamist suukaudselt manustatava vankomütsiiniga. Esmane tulemusnäitaja oli püsiv kliiniline paranemine 30 päeva pärast ravi lõppu (fidaksomitsiini puhul 55. päev, vankomütsiini puhul 40. päev). Püsiv kliiniline paranemine 30 päeva pärast ravi lõppu oli fidaksomitsiini puhul oluliselt suurem kui vankomütsiini puhul (vt tabel 3).

Tabel 3: EXTEND uuringu tulemused

muudetud ravikavatsus (mITT)	Fidaksomitsiin (200mg kaks korda ööpäevas 5 päeva, siis 200mg igal teisel päeval)	Vankomütsiin (125mg neli korda ööpäevas 10 päeva)	95% usaldusvahemik*
Kliiniline paranemine 30 päeva pärast ravi lõppu	70,1% (124/177 patsienti)	59,2% (106/179 patsienti)	(1,0; 20,7)

*erinevus ravi puhul

Patsiendipopulatsiooni kirjeldus fidaksomitsiini pikendatud vahelduvannustamise uuringus

Uuring viidi läbi 60-aastaste ja vanemate täiskasvanutega. Patsientide mediaanvanus oli 75 aastat. 72% (257/356) said viimase 90 päeva jooksul teisi antibiootikume. 36,5%-l oli infektsioon raske.

Lapsed

Fidaksomitsiini ohutust ja efektiivsust lastel alates sünnist kuni 18 aasta vanuseni hinnati mitmekeskuselises uurija jaoks pimendatud randomiseeritud paralleelsete rühmadega uuringus, kus 148 patsienti randomiseeriti 2:1 saama kas fidaksomitsiini või vankomütsiini. Vanuserühmadesse sünnist kuni alla 2 aastani, 2 aastast kuni 6 aastani, 6 aastast kuni 12 aastani ja 12 aastast kuni 18 aastani randomiseeriti kokku vastavalt 30, 49, 40 ja 29 patsienti. Kinnitatud kliiniline ravivastus 2 päeva pärast ravi lõppu oli sarnane fidaksomitsiini ja vankomütsiini rühmades (77,6% vs. 70,5% protsentuaalse erinevusega 7,5% ning erinevuse 95% CI [-7,4%; 23,9%]). Haiguse kordumise määr 30 päeva pärast ravi lõppu oli arvuliselt väiksem fidaksomitsiini puhul (11,8% vs. 29,0%), kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline (protsentuaalne erinevus -15,8% ja erinevuse 95% CI [-34,5%; 0,5%]). Mõlemal ravimil oli sarnane ohutusprofiil.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Biosaadavus inimestel ei ole teada. Pärast 200 mg fidaksomitsiini manustamist on tervetel täiskasvanutel C_{max} ligikaudu 9,88 ng/ml, AUC_{0-t} 69,5 ng-h/ml ja T_{max} 1,75 tundi. CDI-ga patsientidel oli fidaksomitsiini ja selle põhimetaboliidi (OP-1118) keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon tavaliselt 2...6 korda kõrgem kui tervetel täiskasvanutel. 200 mg fidaksomitsiini manustamisel iga 12 tunni järel 10 päeva vältel akumulatsioon fidaksomitsiini või OP-1118 plasmasse väga vähesel määral.

Fidaksomitsiini ja OP-1118 C_{max} oli plasmas pärast suure rasvasisaldusega toidukorda, võrrelduna tühja kõhuga manustamisel, 22% ja 33% madalam, kuid ekspositsiooni kestus (AUC_{0-t}) oli samaväärne.

Fidaksomitsiini ja selle metaboliit OP-1118 on P-glükovalgu (P-gp) substraadid.

In vitro uuringud näitasid, et fidaksomitsiini ja selle metaboliit OP-1118 on transporterite BCRP, MRP2 ja OATP2B1 inhibiitorid, kuid mitte substraadid. Kliinilistes tingimustes kasutamisel ei ole fidaksomitsiini kliiniliselt olulist toimet rosuvastatiini ekspositsioonile, mis on OATP2B1 ja BCRP substraat (vt lõik 4.5). MRP2 inhibeerimise kliiniline tähtsus ei ole veel teada.

Jaotumine

Jaotumisruumala inimestel ei ole teada, sest fidaksomitsiini imendub väga vähesel määral.

Biotransformatsioon

Fidaksomitsiini vähese süsteemse imendumise tõttu ei ole plasmas sisalduvaid metaboliite ulatuslikult analüüsitud. Peamine metaboliit OP-1118 moodustub isobutüürülestri hüdrolyüsi kaudu. *In vitro* ainevahetuse uuringud näitasid, et OP-1118 moodustumine ei sõltu CYP450 ensüümidest. Sellel metaboliidil on ka antimikroobne toime (vt lõik 5.1).

Fidaksomitsiini ei indutseeri ega inhibeeri *in vitro* CYP450 ensüüme.

Eritumine

Pärast 200 mg fidaksomitsiini ühekordset manustamist leiti suurem osa manustatud annusest (üle 92%) väljaheites fidaksomitsiini või selle metaboliidi (OP-1118) (66%) kujul. Süsteemselt kasutatava fidaksomitsiini peamisi eritumisteid ei ole kirjeldatud. Eritumine uriini kaudu on ebaoluliselt väike (<1%). Inimese uriinis tuvastati ainult väga väike kogus OP-1118-t ja fidaksomitsiini ei tuvastatud üldse. Fidaksomitsiini poolestusaeg on ligikaudu 8...10 tundi.

Eirühmad

Eakad

Eakatel (vanuses ≥ 65 aastat) on plasmasisaldus suurenenud. Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat olid fidaksomitsiini ja OP-1118 sisaldused ligikaudu kaks korda suuremad kui patsientidel vanuses < 65 aasta. Seda erinevust ei peeta siiski kliiniliselt oluliseks.

Lapsed

Pärast õhukese polümeerikattega tablettide manustamist oli 6...< 18-aastastel lastel fidaksomitsiini ja selle põhilise metaboliidi OP-1118 keskmine (SD) plasmakontsentratsioon 1...5 tundi pärast annuse manustamist vastavalt 48,53 (69,85) ng/ml ja 143,63 (286,31) ng/ml.

Põletikuline soolehaigus

Andmed ühe haruga avatud uuringust, kus osalesid kaasneva põletikulise soolehaigusega täiskasvanud CDI patsiendid, ei näidanud fidaksomitsiini või selle põhilise metaboliidi OP-1118 plasmakontsentratsioonide olulist erinevust põletikulise soolehaigusega patsientide ning teistes uuringutes osalenud põletikulise soolehaigusega patsientide vahel. Fidaksomitsiini ja OP-1118 maksimaalse plasmakontsentratsiooni väärtused jäid kaasneva põletikulise soolehaigusega CDI patsientidel samasse vahemikku nagu ilma põletikulise soolehaigusega CDI patsientidel.

Maksakahjustus

Piiratud andmed kroonilise maksatsirroosi aktiivse haiguslooga täiskasvanud patsientide kohta näitasid 3. faasi uuringutes, et fidaksomitsiini ja OP-1118 keskmine plasmasisaldus võib võrreldes tsirroosi mittepõdevate patsientidega olla vastavalt 2 ja 3 korda suurem.

Neerukahjustus

Piiratud andmed täiskasvanud patsientidelt viitavad sellele, et fidaksomitsiini ja OP-1118 plasmakontsentratsioon neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens < 50 ml/min) ei erine normaalse neerufunktsiooniga patsientide omast.

Sugu, kehakaal ja rass

Piiratud andmed viitavad ka sellele, et sugu, kaal ega rassiline kuuluvus ei mõjuta oluliselt fidaksomitsiini ega OP-1118 plasmakontsentratsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsiooni ja fertiilsuse parameetrid ei erinenud statistiliselt märkimisväärselt rottidel, keda raviti fidaksomitsiiniga annustes kuni 6,3 mg/kg/päevas (intravenoosselt).

Noorloomadel ei täheldatud toksilisuse sihtorganeid ning mittekliinilistes uuringutes ei ole täheldatud olulisi võimalikke riske, mis võiksid omada tähtsust laste puhul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos
Eelželatiniseeritud tärklis (maisi-)
Hüdroksüpropüültselluloos
Butüülhüdroksütolueen

Naatriumtärklisglükolaat
Magneesiumstearaat

Kate:

Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Talk
Polüetüleenglükool
Letsitiin (soja-)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti alu/alu-materjalist perforeeritud üksikannustega blistrites.
20 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti alu/alu-materjalist perforeeritud üksikannustega blistrites.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/733/003-004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. detsember 2011
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. august 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DIFICLIR 40 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks ml suukaudset suspensiooni 40 mg fidaksomitsiini (*Fidaxomicinum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni graanulid.

Valged kuni kollakad valged graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

DIFICLIR suukaudse suspensiooni graanulid on näidustatud *Clostridioides difficile*'i põhjustatud nakkuste ehk *C. difficile*'i põhjustatud kõhulahtisuse raviks täiskasvanutel ja lastel sünnist kuni 18 aasta vanuseni (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Antibakteriaalsete ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.3 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Standard annustamine

Soovitav annus on 200 mg (5 ml) kaks korda ööpäevas (iga 12 tunni järel) 10 päeva jooksul (vt lõik 5.1).

Pikendatud vahelduvannustamine

Fidaksomitsiini 40 mg/ml suukaudse suspensiooni graanuleid (5 ml) manustatakse kaks korda ööpäevas päevadel 1. kuni 5. (6. päeval suspensiooni ei manustata), seejärel üks kord ööpäevas vaheldumisi päevadel 7. kuni 25. (vt lõik 5.1).

Kui annus on ununenud, tuleb vahelejäätud annus võtta niipea kui võimalik, või kui järgmise annuse võtmise aeg on peaaegu käes, tuleb suukaudne suspensioon üldse vahele jätta.

Eripopulatsioonid

Neerukahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Piiratud kliiniliste andmete tõttu selles rühmas tuleb fidaksomitsiini raske neerukahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Annuse kohandamine ei ole vajalik. Piiratud kliiniliste andmete tõttu selles rühmas tuleb fidaksomitsiini mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel kasutada ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Sobivaks annustamiseks lastele võib kasutada suukaudse suspensiooni graanuleid või õhukese polümeerikattega tablette.

Soovitav annus lastele kehakaaluga vähemalt 12,5 kg on 200 mg (5 ml suukaudset suspensiooni) kaks korda ööpäevas (iga 12 tunni järel) 10 päeva jooksul.

Soovitav annus lastele vastavalt kehakaalule kaks korda ööpäevas (iga 12 tunni järel) 10 päeva jooksul on toodud allolevas tabelis.

Tabel 1: Suukaudse suspensiooni annustamise juhend

Patsiendi kehakaal	mg annuse kohta (iga 12 tunni järel)	Fidaksomitsiini suukaudse suspensiooni kogus (iga 12 tunni järel)
< 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

Manustamisviis

DIFICLIR on suukaudseks kasutamiseks (allaneelamisel või süstla abil enteralse toitmissondi kaudu). Suukaudse suspensiooni graanuleid võib võtta koos toiduga või ilma.

Juhend ravimi manustamiskõlblikuks muutmiseks enne manustamist ja manustamisel enteralse toitmissondi kaudu, vt lõik 6.6.

Juhend suukaudse suspensiooni kasutamiseks

Pudel tuleb võtta külmkapist 15 minutit enne ravimi manustamist ja ligikaudu 10 korda vaikselt loksutada. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist võib suukaudset suspensiooni manustada kasutades ainult tervishoiutöötaja poolt antud suukaudset süstalt ja adapterit. Pärast iga kasutamist tuleb pudelit hoida külmkapis.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ülitundlikkusreaktsioonid

Teatatud on ülitundlikusreaktsioonide, sh raske angioödeemi tekkest (vt lõik 4.8). Kui ravi ajal fidaksomitsiiniga ilmneb raske ülitundlikkusreaktsioon, tuleb ravimi võtmine lõpetada ja kasutusele võtta asjakohased meetmed.

Mõned patsiendid, kellel tekkisid ülitundlikkusreaktsioonid, teatasid varem esinenud allergiast makroliidide suhtes. Fidaksomitsiini tuleb kasutada ettevaatusega patsientidel, kellel on esinenud allergiat makroliidide suhtes.

Neerude ja kuseteede häired

Piiratud kliiniliste andmete tõttu tuleb fidaksomitsiini kasutada ettevaatusega raske neerukahjustusega või mõõduka kuni raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 5.2).

Pseudomembranoosne koliit, raske või eluohtlik *Clostridioides difficile* nakkus (*Clostridioides difficile* infections, CDI)

Piiratud kliiniliste andmete tõttu tuleb fidaksomitsiini kasutada ettevaatusega pseudomembranoosse koliidiga, raske või eluohtliku CDI-ga patsientidel.

Samaegne manustamine tugevate P-glükoproteiini inhibiitoritega

Ravimit ei ole soovitatav manustada koos tugevate P-glükoproteiini inhibiitoritega, nagu nt tsüklosporiin, ketokonasool, erütromütsiin, klaritromütsiin, verapamiil, dronedaroon ja amiodaroon (vt lõigud 4.5 ja 5.2). Juhul, kui fidaksomitsiini manustatakse koos tugevate P-glükoproteiini inhibiitoritega, tuleb olla ettevaatlik.

DIFICLIR sisaldab naatriumi

DIFICLIR sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 5 ml suspensioonis, mis tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Lapsed

Kliinilistes uuringutes on fidaksomitsiini saanud ainult üks alla 6 kuu vanune laps ja mitte ühtegi patsienti kehakaaluga alla 4 kg. Seetõttu tuleb alla 6 kuu vanuseid patsiente ravida ettevaatusega.

C. difficile koloniseerumise või toksiooni testimine ei ole soovitatav lastel alla 1 aasta asümptomaatilise kolonisatsiooni suure esinemise tõttu, välja arvatud raske kõhulahtisuse korral imikutel, kellel on staasi riskifaktorid nagu Hirschsprungi tõbi, opereeritud anaalatreesia või teised tõsised soolemotoorikahäired. Alati tuleb otsida alternatiivseid põhjuseid ja *C. difficile* enterokoliit tõestada.

Naatriumbensoaadi sisaldus

See ravim sisaldab 2,5 mg naatriumbensoaati (E211) ühes ml suukaudses suspensioonis.

Naatriumbensoaat (E211) võib suurendada vastsündinutel (kuni 4 nädala vanustel) kollasuse riski.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

P-gp inhibiitorite toime fidaksomitsiinile

Fidaksomitsiin on P-glükovalgu (P-gp) substraat. P-gp inhibiitori tsüklosporiin A ja fidaksomitsiini ühekordsete annuste koosmanustamine põhjustas tervetel vabatahtlikel fidaksomitsiini C_{max} -i ja AUC vastavalt 4- ja 2-kordse suurenemise ning peamise aktiivse metaboliidi (OP-1118) C_{max} -i ja AUC vastavalt 9,5- ja 4-kordse suurenemise. Kuna ekspositsiooni sellise suurenemise kliiniline tähtsus on selgusetu, ei ole ravimit soovitatav manustada koos tugevate P-gp inhibiitoritega, nt tsüklosporiini, ketokonasooli, erütromütsiini, klaritromütsiini, verapamiili, dronedarooni või amiodarooniga (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Fidaksomitsiini toime P-gp substraadile

Fidaksomitsiin võib olla seedetrakti P-gp kerge kuni mõõdukas inhibiitor.

Fidaksomitsiin (200 mg kaks korda päevas) suurendas vähesel, kliiniliselt ebaolulisel määral digoksiini ekspositsiooni. Vältida ei saa aga tugevamat mõju väiksema biosaadavusega ning seedetrakti P-gp inhibeerimise suhtes tundlikematele P-gp substraadidele, näiteks dabigatraaneteksilaadile.

Fidaksomitsiini toime teistele transporteritele

Fidaksomitsiinil ei ole kliiniliselt olulist toimet rosuvastatiini ekspositsioonile, mis on transporterite OATP2B1 ja BCRP substraat. 200 mg fidaksomitsiini koosmanustamisel kaks korda ööpäevas

ühikordse annuse 10 mg rosuvastatiiniga tervetele isikutele ei leitud kliiniliselt olulist toimet rosuvastatiini AUC_{inf-le}.

Lapsed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Fidaksomitsiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed ei näidanud otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Ettevaatusena on parem vältida fidaksomitsiini kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas fidaksomitsiin ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Kuna fidaksomitsiini süsteemne toime on nõrk, siis toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata; riski vastsündinutele/imikutele ei saa siiski välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või fidaksomitsiini ravi katkestamine/jätkamine, tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Rottidel hinnatuna ei omanud fidaksomitsiin toimet fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

DIFICLIR ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.9 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamad kõrvaltoimed on oksendamine (1,2%), iiveldus (2,7%) ja kõhukinnisus (1,2%).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 2 on esitatud kõrvaltoimed, mis seostusid fidaksomitsiini kaks korda ööpäevas manustamisega *C. difficile*'i põhjustatud nakkuse ravis ning mis esinesid vähemalt kahel patsiendil. Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside järgi.

Kõrvaltoimete esinemissagedus on esitatud järgmise skeemi järgi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Immuunsüsteemi häired		lööve, sügelus	ülitundlikkusreaktsioonid (angioödeem, düspnoe)
Ainevahetus- ja toitumishäired		vähenenud söögiisu	
Närvisüsteemi häired		pearinglus, peavalu,	

		düsgeusia	
Seedetrakti häired	oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus	kõhupuhitus, puhitus, suukuivus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Turuletulekujärgselt on teatatud ägedatest ülitundlikkusreaktsioonidest nagu angioödeem ja düspnoe (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Lapsed

Fidaksomitsiini ohutust ja efektiivsust on hinnatud 136 patsiendil alates sünnist kuni alla 18 aasta vanuseni. Lastel on eeldatavalt samasuguse esinemissageduse, tüübi ja raskusega kõrvaltoimed nagu täiskasvanutel. Lisaks tabelis 2 toodud kõrvaltoimetele teatati kahest urtikaaria juhust.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliiniliste uuringute käigus või turuletulekujärgselt ei ole teatatud ägedast üleannustamisest põhjustatud kõrvaltoimetest. Kuigi tekkida võivaid kõrvaltoimeid ei saa välistada ja soovitatav on üldine toetav ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kõhulahtisuse-, soolepõletiku- ja sooleinfektsioonivastased ained, antibiootikumid, ATC-kood: A07AA12.

Toimemehhanism

Fidaksomitsiin on antibakteriaalsete ravimite makrotsükliilise klassi kuuluv antibiootikum. Fidaksomitsiin on bakteritsiidne ja inhibeerib RNA sünteesi bakteriaalse RNA polümeraasi kaudu. Ravim mõjutab RNA polümeraasi rifamütsiinidest erinevast asukohast. Klostriidide RNA polümeraasi inhibeerimine toimub 20 korda väiksema kontsentratsiooni juures kui on *E. coli* ensüümi korral (1 µM vs 20 µM), selgitades osaliselt fidaksomitsiini toime märkimisväärset spetsiifilisust. *In vitro* ilmnes fidaksomitsiinil *C. difficile*'i põhjustatud sporulatsiooni inhibeeriv toime.

Farmakokineetika/farmakodünaamika (FK/FD) seos

Fidaksomitsiin on lokaalselt toimiv ravim. Et tegemist on paikse ainega, ei saa kindlaks määrata farmakokineetika/farmakodünaamika seost, kuid *in vitro* andmed näitavad fidaksomitsiinil siiski ajast sõltuvat bakteritsiidset toimet ja pakuvad, et MIC-i ületava sisalduse aeg võib olla kliinilise efektiivsuse kõige etteennustatavam parameeter.

Piirkontsentratsioonid

Fidaksomitsiin on paikselt toimiv ravim, mida ei saa kasutada süsteemsete nakkuste raviks. Seetõttu ei ole kliiniliste piirkontsentratsioonide kindlaks määramine asjakohane. Fidaksomitsiini ja *C. difficile*'i epidemioloogiline piirväärtus, mis eristab metsikut tüüpi populatsiooni omandatud resistentsuse tunnustega isolaatidest, on $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikroobne spekter

Fidaksomitsiin on kitsa toimeskaalaga mikroobidevastane ravim, millel on bakteritsiidne toime *C. difficile*'i vastu. Fidaksomitsiini MIC₉₀ on 0,25 mg/l versus *C. difficile*'i ja selle põhimetaboliidi (OP-1118) MIC₉₀ on 8 mg/l. Gramnegatiivsed organismid ei ole loomuomast fidaksomitsiinile tundlikud.

Toime soolestiku floorale

Uuringud CDI-diagnoosiga patsientidel on näidanud, et ravi fidaksomitsiiniga ei mõjuta bakteroidide kontsentratsioone ega muid mikrofloora peamisi komponente roojas.

Resistentsuse mehhanismid

Fidaksomitsiini suhtes resistentseid ülekantavaid elemente ei ole teada. Samuti ei ole avastatud ristresistentsust ühegi teise antibiootikumide klassiga, sh β -laktaamide, makroliidide, metronidasooli, kvinoloonide, rifampiini ja vankomütsiiniga. RNA polümeraasi konkreetset mutatsioonid seostuvad vähenenud vastuvõtlikkusega fidaksomitsiini suhtes.

Kliiniline efektiivsus täiskasvanutel

Fidaksomitsiini tõhusust hinnati kahes olulises randomiseeritud topeltpimesas 3. faasi uuringus (uuring 003 ja 004). Fidaksomitsiini võrreldi suukaudselt manustatava vankomütsiiniga. Esmane tulemusnäitaja oli kliiniline paranemine, mida hinnati 12 päeva pärast.

Mõlemas uuringus tõestati, et fidaksomitsiin ei olnud halvem võrreldes vankomütsiiniga (vt tabel 3).

Tabel 3: Uuringute 003 ja 004 kombineeritud tulemused

Vastavalt protokollile	Fidaksomitsiin (200mg kaks korda ööpäevas 10 päeva)	Vankomütsiin (125mg neli korda ööpäevas 10 päeva)	95% usaldusvahemik*
Kliiniline paranemine	91,9% (442/481 patsienti)	90,2% (467/518 patsienti)	(-1,8; 5,3)
muudetud ravikavatsus (modified Intent-to-Treat, mITT)	Fidaksomitsiin (200mg kaks korda ööpäevas)	Vankomütsiin (125mg neli korda ööpäevas)	95% usaldusvahemik*
Kliiniline paranemine	87,9% (474/539 patsienti)	86,2% (488/566 patsienti)	(-2,3; 5,7)

*erinevus ravi puhul

Teisene tulemusnäitaja oli retsidiivsuse määr 30 päeva jooksul pärast ravi. Korduvuse (sh retsidiivid) määr oli fidaksomitsiiniga oluliselt madalam (14,1% võrreldes 26,0%-ga, 95% CI [-16,8%, -6,8%]), kuid need uuringud ei olnud prospektiivselt kavandatud, et tõestada uue tüvega uuesti nakatumise vältimist.

Olulistest kliinilistes uuringutes täiskasvanutel osalenud patsiendipopulatsiooni kirjeldus

Kahes kliinilises uuringus CDI-patsientidega olid 47,9% (479/999) patsientidest (protokollijärgse rühma kohta) ≥ 65 -aastased ja 27,5% (275/999) patsientidest raviti uuringuperioodi ajal samaaegselt ka teiste antibiootikumidega. 24% patsientidest vastas uuringute alguses vähemalt ühele haiguse raskusastet väljendavale kriteeriumile: kehatemperatuur $>38,5$ °C, leukotsüütide arv $>15\ 000$ või kreatiniin $\geq 1,5$ mg/dl. Uuringutest jäeti välja raske koliidiga patsiendid ja mitme CDI episoodiga (rohkem kui üks eelnev episood eelmise 3 kuu jooksul) patsiendid.

Uuring fidaksomitsiini pikendatud vahelduvannustamisega (EXTEND)

EXTEND oli randomiseeritud avatud uuring, milles võrreldi fidaksomitsiini pikendatud vahelduvannustamist suukaudselt manustatava vankomütsiiniga. Esmane tulemusnäitaja oli püsiv

kliiniline paranemine 30 päeva pärast ravi lõppu (fidaksomitsiini puhul 55. päev, vankomütsiini puhul 40. päev). Püsiv kliiniline paranemine 30 päeva pärast ravi lõppu oli fidaksomitsiini puhul oluliselt suurem kui vankomütsiini puhul (vt tabel 4).

Tabel 4: EXTEND uuringu tulemused

muudetud ravikavatsus (mITT)	Fidaksomitsiin (200mg kaks korda ööpäevas 5 päeva, siis 200mg igal teisel päeval)	Vankomütsiin (125mg neli korda ööpäevas 10 päeva)	95% usaldusvahemik*
Kliiniline paranemine 30 päeva pärast ravi lõppu	70,1% (124/177 patsienti)	59,2% (106/179 patsienti)	(1,0; 20,7)

*erinevus ravi puhul

Patsiendipopulatsiooni kirjeldus fidaksomitsiini pikendatud vahelduvannustamise uuringus
Uuring viidi läbi 60-aastaste ja vanemate täiskasvanutega. Patsientide mediaanvanus oli 75 aastat. 72% (257/356) said viimase 90 päeva jooksul teisi antibiootikume. 36,5%-l oli infektsioon raske.

Lapsed

Fidaksomitsiini ohutust ja efektiivsust lastel alates sünnist kuni alla 18 aasta vanuseni hinnati mitmekeskuselises uurija jaoks pimendatud randomiseeritud paralleelsete rühmadega uuringus, kus 148 patsienti randomiseeriti 2:1 saama kas fidaksomitsiini või vankomütsiini. Vanuserühmadesse sünnist kuni 2 aastani, 2 aastast kuni 6 aastani, 6 aastast kuni 12 aastani ja 12 aastast kuni 18 aastani randomiseeriti kokku vastavalt 30, 49, 40 ja 29 patsienti. Kinnitatud kliiniline ravivastus 2 päeva pärast ravi lõppu oli sarnane fidaksomitsiini ja vankomütsiini rühmades (77,6% vs. 70,5% protsentuaalse erinevusega 7,5% ning erinevuse 95% CI [-7,4%; 23,9%]). Haiguse kordumise määr 30 päeva pärast ravi lõppu oli arvuliselt väiksem fidaksomitsiini puhul (11,8% vs. 29,0%), kuid see erinevus ei olnud statistiliselt oluline (protsentuaalne erinevus -15,8% ja erinevuse 95% CI [-34,5%; 0,5%]). Mõlemal ravimil oli sarnane ohutusprofiil.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Biosaadavus inimestel ei ole teada. Pärast 200 mg fidaksomitsiini manustamist on tervetel täiskasvanutel C_{max} ligikaudu 9,88 ng/ml, AUC_{0-12} 69,5 ng·h/ml ja T_{max} 1,75 tundi. CDI-ga patsientidel oli fidaksomitsiini ja selle põhimetaboliidi (OP-1118) keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon tavaliselt 2...6 korda kõrgem kui tervetel täiskasvanutel. 200 mg fidaksomitsiini manustamisel iga 12 tunni järel 10 päeva vältel akumulatsioon fidaksomitsiini või OP-1118 plasmasse väga vähesel määral.

Fidaksomitsiini ja OP-1118 C_{max} oli plasmas pärast suure rasvasisaldusega toidukorda, võrrelduna tühja kõhuga manustamisel, 22% ja 33% madalam, kuid ekspositsiooni kestus (AUC_{0-12}) oli samaväärne.

Fidaksomitsiini ja selle metaboliit OP-1118 on P-glükovaalgu (P-gp) substraadid.

In vitro uuringud näitasid, et fidaksomitsiini ja selle metaboliit OP-1118 on transporterite BCRP, MRP2 ja OATP2B1 inhibiitorid, kuid mitte substraadid. Kliinilistes tingimustes kasutamisel ei ole fidaksomitsiini kliiniliselt olulist toimet rosuvastatiini ekspositsioonile, mis on OATP2B1 ja BCRP substraat (vt lõik 4.5). MRP2 inhibeerimise kliiniline tähtsus ei ole veel teada.

Jaotumine

Jaotumisruumala inimestel ei ole teada, sest fidaksomitsiini imendub väga vähesel määral.

Biotransformatsioon

Fidaksomitsiini vähese süsteemse imendumise tõttu ei ole plasmas sisalduvaid metaboliite ulatuslikult analüüsitud. Peamine metaboliit OP-1118 moodustub isobutüürülestri hüdrolyüüsi kaudu. *In vitro* ainevahetuse uuringud näitasid, et OP-1118 moodustumine ei sõltu CYP450 ensüümidest. Sellel metaboliidil on ka antimikroobne toime (vt lõik 5.1).

Fidaksomitsiin ei indutseeri ega inhibeeri *in vitro* CYP450 ensüüme.

Eritumine

Pärast 200 mg fidaksomitsiini ühekordset manustamist leiti suurem osa manustatud annusest (üle 92%) väljaheites fidaksomitsiini või selle metaboliidi (OP-1118) (66%) kujul. Süsteemselt kasutatava fidaksomitsiini peamisi eritumisteid ei ole kirjeldatud. Eritumine uriini kaudu on ebaoluliselt väike (<1%). Inimese uriinis tuvastati ainult väga väike kogus OP-1118-t ja fidaksomitsiini ei tuvastatud üldse. Fidaksomitsiini poolestusaeg on ligikaudu 8...10 tundi.

Erirühmad

Lapsed

Pärast õhukese polümeerikattega tablettide manustamist oli 6...< 18-aastastel lastel fidaksomitsiini ja selle põhilise metaboliidi OP-1118 keskmine (SD) plasmakontsentratsioon 1...5 tundi pärast annuse manustamist vastavalt 48,53 (69,85) ng/ml ja 143,63 (286,31) ng/ml.

Eakad

Eakatel (vanuses ≥ 65 aastat) on plasmasisaldus suurenenud. Patsientidel vanuses ≥ 65 aastat olid fidaksomitsiini ja OP-1118 sisaldused ligikaudu kaks korda suuremad kui patsientidel vanuses <65 aasta. Seda erinevust ei peeta siiski kliiniliselt oluliseks.

Põletikuline soolehaigus

Andmed ühe haruga avatud uuringust, kus osalesid kaasneva põletikulise soolehaigusega täiskasvanud CDI patsiendid, ei näidanud fidaksomitsiini või selle põhilise metaboliidi OP-1118 plasmakontsentratsioonide olulist erinevust põletikulise soolehaigusega patsientide ning teistes uuringutes osalenud põletikulise soolehaigusega patsientide vahel. Fidaksomitsiini ja OP-1118 maksimaalse plasmakontsentratsiooni väärtused jäid kaasneva põletikulise soolehaigusega CDI patsientidel samasse vahemikku nagu ilma põletikulise soolehaigusega CDI patsientidel.

Maksakahjustus

Piiratud andmed kroonilise maksatsirroosi aktiivse haiguslooga täiskasvanud patsientide kohta näitasid 3. faasi uuringutes, et fidaksomitsiini ja OP-1118 keskmine plasmasisaldus võib võrreldes tsirroosi mittepõdevate patsientidega olla vastavalt 2 ja 3 korda suurem.

Neerukahjustus

Piiratud andmed täiskasvanud patsientidelt viitavad sellele, et fidaksomitsiini ja OP-1118 plasmakontsentratsioon neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens <50 ml/min) ei erine normaalse neerufunktsiooniga patsientide omast.

Sugu, kehakaal ja rass

Piiratud andmed viitavad ka sellele, et sugu, kehakaal ega rassiline kuuluvus ei mõjuta oluliselt fidaksomitsiini ega OP-1118 plasmakontsentratsiooni.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Reproduktsiooni ja fertiilsuse parameetrid ei erinenud statistiliselt märkimisväärselt rottidel, keda raviti fidaksomitsiiniga annustes kuni 6,3 mg/kg ööpäevas (intravenoosselt).

Noorloomadel ei täheldatud toksilisuse sihtorganeid ning mittekliinilistes uuringutes ei ole täheldatud olulisi võimalikke riske, mis võiksid omada tähtsust laste puhul.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Naatriumtärklisglükolaat
Ksantaankummi
Sidrunhape
Naatriumtsitraat
Naatriumbensoaat (E211)
Sukraloos
Marjasegu lõhna- ja maitseaine

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon on stabiilne külmkapis (2°C ... 8°C) 27 päeva.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Säilitamistingimused pärast ravimi manustamiskõlblikuks muutmist, vt lõik 6.3.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Polüpropüleenist lastekindla korgiga merevaikklaasist pudel fooliumkotis, mis sisaldab 7,7 g suukaudse suspensiooni graanuleid.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

DIFICLIR suukaudse suspensiooni graanulid peab manustamiskõlblikuks muutma apteeker või muu tervishoiutöötaja enne ravimi väljastamist patsiendile. Patsiendid ega hooldajad ei tohi suukaudset suspensiooni ise kodus valmistada.

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised:

1. Raputage klaaspudelit, et graanulid selles vabalt liiguksid ja ei oleks kokku kleepunud.
2. Mõõtke 105 ml puhastatud vett ja lisage klaaspudelisse. Mineraalvees, kraanivees või muus vedelikus suspendeeritud fidaksomitsiini graanulite stabiilsus ei ole tõestatud.
3. Sulgege klaaspudel ja loksutage tugevalt vähemalt 1 minuti jooksul.
4. Kontrollige, et saadud vedelikus ei oleks pudeli põhjas kokkukleepunud graanuleid või tükke. Nende esinemise korral loksutada klaaspudelit uuesti tugevalt vähemalt 1 minuti jooksul.
5. Lasta pudelil seista 1 minut.
6. Kontrollige, kas pudelis on homogeenne suspensioon.

7. Kirjutage pudeli sildile valmissuspensiooni kõlblikkusaja lõpp (valmissuspensiooni kõlblikkusaeg on 27 päeva).
8. Hoidke pudelit enne kasutamist ja kasutamise ajal külmkapi temperatuuril (2...8°C).
9. Valige sobiv suusüstal ja pudeliadapter vedela ravimi õige annuse mõõtmiseks.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suspensioon (110 ml) valge kuni kollakasvalge.

Tervishoiutöötaja peab valima sobiva müügiloleva vedelate ravimite korral kasutatava suusüstla ja adapteri, et patsient või hooldaja saaks mõõta õige annuse. Adapter peab olema sobiv kasutamiseks koos valitud suusüstlaga ja sobima pudelikaela suurusega, näiteks sissesurutav pudeliadapter (27 mm) või universaalne pudeliadapter.

Kui ravi fidaksomitsiiniga alustatakse haiglas ja patsient kirjutatakse haiglast välja enne ravi lõppu, peab patsiendile kaasa andma suukaudse suspensiooni ning sobiva suusüstla ja adapteri. Patsiendid ega hooldajad ei tohi suukaudset suspensiooni ise kodus valmistada.

Järgnevas tabelis on toodud soovitatav suusüstla maht suukaudse suspensiooni annuse mõõtmiseks.

Tabel 5: Soovitatud suusüstla maht täpseks annustamiseks

Määratud annuse maht	Soovitatav suusüstla maht
1 ml	1 ml suusüstal
2...5 ml	5 ml suusüstal

Võimalusel tuleb suusüstlal märgistada või esile tõsta sobivale annusele vastav koht skaalajaotusel (vastavalt lõigus 4.2 toodud annustamistabelile).

Manustamine enteraalse toitmissondi kaudu:

Kui manustamine toimub enteraalse toitmissondi kaudu, peab tervishoiutöötaja valima sobiva müügiloleva sondi. Suukaudse suspensiooniga sobivad kokku polüvinüülkloriidist (PVC) ja polüüretaanist (PUR) valmistatud toitmissondid. Järgnevas tabelis on toodud soovitatav enteraalse toitmissondi suurus ja vee loputusmaht.

Tabel 6: Soovitatud enteraalse toitmissondi suurus ja sondi loputusmaht

Soovitatav sondi suurus (läbimõõt)	Soovitatav loputusmaht*
4 Fr	vähemalt 1 ml
5 Fr	vähemalt 2 ml
6...7 Fr	vähemalt 3 ml
8 Fr	vähemalt 4 ml

* Põhineb 120 cm sondidel

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/733/005

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 5. detsember 2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. august 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

DIFICLIR õhukese polümeerikattega tabletid

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksamaa

DIFICLIR suukaudse suspensiooni graanulid

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toiminguid ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

DIFICLIR 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Fidaxomicinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg fidaksomitsiini.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.
20 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKNUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/733/003 100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti
EU/1/11/733/004 20 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

difclir 200 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DIFICLIR 200 mg, õhukese polümeerikattega tabletid.
Fidaxomicinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Tillotts

3. KÕLBЛИKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DIFICLIR 40 mg/ml, suukaudse suspensiooni graanulid
Fidaxomicinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni sisaldab 40 mg fidaksomitsiini.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumbensoati (E211). Lisateabe saamiseks vt infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni graanulid

1 pudel sisaldab 7,7 g graanuleid või pärast manustamiskõlblikuks muutmist 110 ml suukaudset suspensiooni.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Enne kasutamist loksutage.
Kasutage apteekri või tervishoiutöötaja antud suusüstalt ja adapterit.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:
Manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni võib säilitada 27 päeva.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.
Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon: hoida külmkapis.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/733/005

13. PARTII NUMBER

Lot:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

dificlir 40 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KOTT JA PUDEL

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

DIFICLIR 40 mg/ml, suukaudse suspensiooni graanulid
Fidaxomicinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni sisaldab 40 mg fidaksomitsiini.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumbensoati (E211). Lisateabe saamiseks vt infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Suukaudse suspensiooni graanulid

1 pudel sisaldab 7,7 g graanuleid või pärast manustamiskõlblikuks muutmist 110 ml suukaudset suspensiooni.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudseks kasutamiseks pärast manustamiskõlblikuks muutmist.
Enne kasutamist loksutage.
Kasutage apteekri või tervishoiutöötaja antud suusüstalt ja adapterit.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni võib säilitada 27 päeva.

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensiooni kõlblikkusaeg:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud suspensioon: hoida külmkapis.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Tillotts

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/11/733/005

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

DIFICLIR 200 mg, õhukese polümeerikattega tabletid fidaksomitsiin (*Fidaxomicinum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on DIFICLIR ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne DIFICLIR'i võtmist
3. Kuidas DIFICLIR'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas DIFICLIR'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on DIFICLIR ja milleks seda kasutatakse

DIFICLIR on antibiootikum, mis sisaldab toimeainena fidaksomitsiini.

DIFICLIR'i õhukese polümeerikattega tablette kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja lastel kehakaaluga vähemalt 12,5 kg teatud bakteri – *Clostridioides difficile* – põhjustatud käärsoole (jämesool) limaskestade nakkuste raviks. See tõsine haigus võib põhjustada valu ja tugevat kõhulahtisust. DIFICLIR'i mõju põhineb sellel, et ta hävitab nakkust tekitavad bakterid ja aitab vähendada nendega seotud kõhulahtisust.

2. Mida on vaja teada enne DIFICLIR'i võtmist

DIFICLIR'i ei tohi kasutada:

- kui olete fidaksomitsiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne DIFICLIR'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga

Kui te tunnete, et teil võib olla raske allergiline reaktsioon nagu hingamisraskus (düsfpnoe), näo- ja kõriturse (angioödeem), raske lööve sügelus (kihelus) või raske lööve (urtikaaria), katkestage DIFICLIR'i võtmine ning konsulteerige otsekohe oma arsti, apteekri või kohaliku haigla esmaabi osakonnaga (vt lõik 4).

Kui te olete makroliidide (üks rühm antibiootikumide) suhtes allergiline, pidage oma arstiga nõu enne selle ravimi kasutamist. Arst ütleb, kas see ravim sobib teile.

Kui teil on neeru- või maksaprobleemid, pidage arstiga nõu enne selle ravimi võtmist. Arst ütleb, kas see ravim sobib teile.

Fidaksomitsiini kasutamise kohta tõsiste haigusjuhtude (nt pseudomembranoosse koliidi) puhul on andmeid vähe. Arst ütleb täpsemalt, kas teie haigus kuulub tõsiste kategooriasse ja kas see ravim teile sobib.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit lastele kehakaaluga alla 12,5 kg, kuna neile on vajalik vähendatud annus. Sobivaks annustamiseks nendele patsientidele võib kasutada DIFICLIR'i suukaudse suspensiooni graanuleid.

Muud ravimid ja DIFICLIR

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Teised ravimid võivad mõjutada DIFICLIR'i taset veres ja DIFICLIR võib mõjutada teiste ravimite taset veres. Sellised ravimid on näiteks:

- tsüklosporiin (ravim, millega surutakse alla keha immuunreaktsioone ja mida kasutatakse näiteks pärast elundi või luuüdi siirdamist, psoriaasi ja ekseemi ning reumatoidartriidi ja nefrootilise sündroomi korral)
- ketokonasool (seennakkuste ravim)
- erütromütsiin (kõrva-, nina-, kurgu-, rindkere- ja nahanakkuste ravim)
- klaritromütsiin (rindkere-, kurgu-, põskkoobaste-, naha- ja koenakkuste ning kaksteistsõrmiku või maohaavanditega seotud *Helicobacter pylori* nakkuste ravim)
- verapamiil (kõrge vererõhu ja rindkere valuhoogude vastu ning südameataki järgselt edasiste atakkide vältimiseks kasutatav ravim)
- dronedaroon ja amiodaroon (südamerütmiravimid)
- dabigatraaneteksilaat (ravim, mida kasutatakse vereklompide tekke vältimiseks puusa- või põlveliigese proteesimisoperatsiooni järel).

DIFICLIR'i ei tohi kasutada koos ühegi neist ravimitega, v.a juhul, kui arst on määranud teisiti. Kui te kasutate üht neist ravimitega, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Rasedus ja imetamine

Te ei tohi võtta DIFICLIR'i, kui olete rase, v.a juhul, kui arst määrab teisiti.

Ei ole teada, kas fidaksomitsiin võib kahjustada teie last.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ei ole teada, kas fidaksomitsiin imendub rinnapiima, kuid eeldatavasti seda ei toimu.

Kui te imetate, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

DIFICLIR ei mõjuta eeldatavasti teie autojuhtimise, tööriistade ja masinatega töötamise võimet.

DIFICLIR sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas DIFICLIR'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Tavaline annustamine patsientidele, kes kaaluvad vähemalt 12,5 kg on üks tablett (200 mg) kaks korda ööpäevas (üks tablett iga 12 tunni järel) 10 päeva vältel (vt skeem 1 allpool).

Võimalik, et arst on teile määranud alternatiivse annustamise. Soovitus alternatiivseks annustamiseks on kaks korda ööpäevas manustamine päevade 1. kuni 5. Ärge võtke tabletti 6. päeval, seejärel võtke üks kord ööpäevas üle päeva päevadel 7. kuni 25. (vt ka skeemi 2 allpool).

Skeem 1 – Tavaline annustamine

PÄEV	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hommik	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Õhtu	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

Skeem 2 – Alternatiivne annustamine

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

200 mg - Difclir 200 mg õhukese polümeerikattega tablett

- Tabletti mitte võtta

Neelake tabletid alla koos klaasitäie veega. Te võite DIFCLIR'i võtta enne või pärast toidukorda või toidukorra ajal.

Patsientidel kehakaaluga alla 12,5 kg peab kasutama DIFICLIR'i suukaudse suspensiooni graanuleid. See ravimvorm (suukaudne suspensioon) võib olla sobivam ka patsientidele kehakaaluga üle 12,5 kg; pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te võtate DIFICLIR'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud rohkem tablette kui ette nähtud, pöörduge arsti poole. Võtke ravimipakend endaga kaasa, et arst teaks, mida te olete võtnud.

Kui te unustate DIFICLIR'i võtta

Võtke tablett niipea, kui see teile meenub, kui ei ole järgmise annuse võtmise aeg. Sellisel juhul jätke ununenud annus võtmata. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate DIFICLIR'i võtmise

Ärge lõpetage DIFICLIR'i võtmist, kui arst ei ole teile seda soovitanud.

Jätkake selle ravimi võtmist ravikuuri lõpuni isegi siis, kui te tunnete ennast paremini.

Kui te lõpetate selle ravimi võtmise liiga vara, võib nakkus korduda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. DIFICLIR võib põhjustada järgmisi kõrvaltoimeid.

Võivad ilmned a rasked allergilised reaktsioonid, sh hingamisraskus (düspnoe), näo või kurgu paistetus (angioödeem), raske lööve või sügelus (pruritus) (vt lõik 2). Kui sellised reaktsioonid ilmnevad, lõpetage otsekohe DIFICLIR'i võtmine ja võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või kohaliku haigla erakorralise meditsiini osakonnaga meditsiinilise abi saamiseks.

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvalnähud (võivad ilmned kuni 1 inimesel 10st) on -

– oksendamine

- iiveldus
- kõhukinnisus.

Muud võimalikud kõrvaltoimed on järgmised

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- Vähenenud söögiisu
- Pearinglus, peavalu
- Suukuivus, maitsetunde muutus (düsgeusia)
- Puhitustunne, gaasid
- Lööve, sügelus (kihelus).

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Näo- ja kõriturse (angioödeem), hingamisraskus (düsnoe).

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

- nõgestõbi

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas DIFICLIR'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida DIFICLIR sisaldab

- Toimeaine on fidaksomitsiin. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 200 mg fidaksomitsiini.
- Abiained on:
tableti sisu: mikrokristalliline tselluloos, eelželatiniseeritud tärklis, hüdroksüpropüülselluloos, butüülhüdroksütolueen, naatriumtärklisglükolaat ja magneesiumstearaat;
kate: polüvinüülalkohol, titaandioksiid (E171), talk, polüetüleenglükool ja letsitiin (soja).

Kuidas DIFICLIR välja näeb ja pakendi sisu

DIFICLIR 200 mg õhukese polümeerikattega tabletid on kapslikujulised valged kuni valkjad tabletid, mille ühele küljele on pressitud „FDX” ja teisele küljele number „200”.

DIFICLIRi turustatakse järgmisel kujul:

100 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti alu/alu-materjalist perforeeritud üksikannustega blistrites.
20 x 1 õhukese polümeerikattega tabletti alu/alu-materjalist perforeeritud üksikannustega blistrites.

DIFICLIR on saadaval ka suukaudse suspensiooni graanulitena.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja ja tootja

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

DIFICLIR 40 mg/ml, suukaudse suspensiooni graanulid fidaksomitsiin (*Fidaxomicinum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on DIFICLIR ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne DIFICLIR'i võtmist
3. Kuidas DIFICLIR'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas DIFICLIR'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on DIFICLIR ja milleks seda kasutatakse

DIFICLIR on antibiootikum, mis sisaldab toimeainena fidaksomitsiini.

DIFICLIR'i suspensiooni kasutatakse täiskasvanutel, noorukitel ja lastel alates sünnist kuni 18 aasta vanuseni teatud bakteri – *Clostridioides difficile* – põhjustatud käärsoole (jämesool) limaskesta nakkuste raviks. See tõsine haigus võib põhjustada valu ja tugevat kõhulahtisust. DIFICLIR'i mõju põhineb sellel, et ta hävitab nakkust tekitavad bakterid ja aitab vähendada nendega seotud kõhulahtisust.

2. Mida on vaja teada enne DIFICLIR'i võtmist

DIFICLIR'i ei tohi kasutada:

- kui olete fidaksomitsiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne DIFICLIR'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui te tunnete, et teil võib olla raske allergiline reaktsioon nagu hingamisraskus (düsfpnoe), näo- ja kõriturse (angioödeem), raske lööve või sügelus (kihilus) või raske lööve (urtikaaria), katkestage DIFICLIR'i võtmine ning konsulteerige kohe oma arsti, apteekri või kohaliku haigla erakorralise meditsiini osakonnaga (vt lõik 4).

Kui te olete makroliidide (üks rühm antibiootikume) suhtes allergiline, pidage oma arstiga nõu enne selle ravimi kasutamist. Arst ütleb, kas see ravim sobib teile.

Kui teil on neeru- või maksaprobleemid, pidage arstiga nõu enne selle ravimi võtmist. Arst ütleb, kas see ravim sobib teile.

Fidaksomitsiini kasutamise kohta tõsiste haigusjuhtude (nt pseudomembranoosse koliidi) puhul on andmeid vähe. Arst ütleb täpsemalt, kas teie haigus kuulub tõsiste kategooriasse ja kas see ravim teile sobib.

Muud ravimid ja DIFICLIR

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Teised ravimid võivad mõjutada DIFICLIR'i taset veres ja DIFICLIR võib mõjutada teiste ravimite taset veres. Sellised ravimid on näiteks:

- tsüklosporiin (ravim, millega surutakse alla keha immuunreaktsioone ja mida kasutatakse näiteks pärast elundi või luuüdi siirdamist, psoriaasi ja ekseemi ning reumatoidartriidi ja nefrootilise sündroomi korral)
- ketokonasool (seennakkuste ravim)
- erütromütsiin (kõrva-, nina-, kurgu-, rindkere- ja nahanakkuste ravim)
- klaritromütsiin (rindkere-, kurgu-, põskkoobaste-, naha- ja koenakkuste ning kaksteistsõrmiku või maohaavanditega seotud *Helicobacter pylori* nakkuste ravim)
- verapamiil (kõrge vererõhu ja rindkere valuhoogude vastu ning südameataki järgselt edasiste atakkide vältimiseks kasutatav ravim)
- dronedaroon ja amiodaroon (südamerütmiravimid)
- dabigatraanetekсилаат (ravim, mida kasutatakse vereklompide tekke vältimiseks puusa- või põlveliigese proteesimisoperatsiooni järel).

DIFICLIR'i ei tohi kasutada koos ühegi neist ravimitega, v.a juhul, kui arst on määranud teisiti. Kui te kasutate üht neist ravimitega, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arstiga.

Rasedus ja imetamine

Te ei tohi võtta DIFICLIR'i, kui olete rase, v.a juhul, kui arst määrab teisiti.

Ei ole teada, kas fidaksomitsiin võib kahjustada teie last.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ei ole teada, kas fidaksomitsiin imendub rinnapiima, kuid eeldatavasti seda ei toimu.

Kui te imetate, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

DIFICLIR ei mõjuta eeldatavasti teie autojuhtimise, tööriistade ja masinatega töötamise võimet.

DIFICLIR sisaldab naatriumbensoaati (E211)

See ravim sisaldab 2,5 mg naatriumbensoaati (E211) ühes ml suukaudses suspensioonis.

Naatriumbensoaat (E211) võib suurendada vastsündinutel (kuni 4 nädala vanused) kollasuse riski.

DIFICLIR sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 5 ml suspensiooni kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas DIFICLIR'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Teie arst määrab teile annuse vastavalt kehakaalule.

Tavaline annustamine patsientidele, kes kaaluvad vähemalt 12,5 kg on 200 mg (5 ml suukaudset suspensiooni) kaks korda ööpäevas (iga 12 tunni järel) 10 päeva vältel (vt skeem 1 allpool).

Võimalik, et arst on teile määranud alternatiivse annustamise. Soovitus alternatiivseks annustamiseks on kaks korda ööpäevas manustamine päevade 1. kuni 5. Ärge võtke tabletti 6. päeval, seejärel võtke üks kord ööpäevas üle päeva päevadel 7. kuni 25. (vt ka skeemi 2 allpool).

Skeem 1 – Tavaline annustamine

PÄEV	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Hommik	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
Õhtu	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

Skeem 2 – Alternatiivne annustamine

PÄEV	1	2	3	4	5					
Hommik	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
Õhtu	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
PÄEV	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml
PÄEV	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml

5 ml - Dificlir 40 mg/ml suukaudse suspensiooni graanulid

- Ravimit mitte võtta

Selle ravimi teine ravimvorm (tabletid) võib olla sobivam täiskasvanutele ja vanematele lastele (nt noorukid), pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus lastele vastavalt kehakaalule on järgmine:

Patsiendi kaaluvahemik	mg annuse kohta (iga 12 tunni järel)	Fidaksomitsiini suukaudse suspensiooni kogus (iga 12 tunni järel)
< 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

DIFICLIR'i võib võtta enne või pärast sööki või söögi ajal.

Kuidas manustada DIFICLIR'i annus suusüstlaga

Apteeker või tervishoiutöötaja valmistab DIFICLIR'i suukaudse suspensiooni enne ravimi teile andmist. Kui te ei saa ravimit suspensiooni kujul, palun võtke ühendust oma apteekri või tervishoiutöötajaga.

Kasutusjuhend:

Kasutage apteekrilt või tervishoiutöötajalt saadud suusüstalt ja adapterit, et tagada õige koguse mõõtmine. Kui teile ei ole suusüstalt ja adapterit antud, palun võtke ühendust oma apteekri või tervishoiutöötajaga.

Apteeker õpetab teile, kuidas ravimit suusüstlaga mõõta. Enne DIFICLIR'i suspensiooni kasutamist lugege palun läbi alltoodud juhised.

1. Võtke pudel külmkapist välja 15 minutit enne ravimi manustamist.
2. 15 minuti pärast loksutage pudelit vaikselt 10 korda ja laske pudelil seista 1 minut.
3. Kontrollige, kas vedelik on ühtlane ja ei sisalda tükke (st homogeenne).
4. Eemaldage kork ja kinnitage adapter pudeli külge vastavalt apteekrilt või tervishoiutöötajalt saadud juhistele.
5. Sisestage suusüstla ots adapterisse, kuni see on kindlalt paigas.

6. Pöörake pudelit 3 korda ja jätke see tagurpidi, et süstal oleks allpool.
7. Tõmmake suusüstla kolbi tagasi, et eemaldada ümberpööratud pudelist arsti poolt määratud kogus.
8. Jätke süstal kohale ja pöörake pudel õiget pidi nii, et kolb ei liiguks. Eemaldage süstal ettevaatlikult adapterist ja veenduge, kas mõõdetud on õige annus.
9. Väljutage suukaudne suspensioon aeglaselt otse patsiendi suhu, kuni kogu vedel ravim on manustatud.
10. Kui teile on antud sissesurutav adapter, jätke pudeliadapter pudeli kaela sisse või järgige apteekri või tervishoiutöötaja juhiseid.
11. Pärast manustamist hoidke järelejäänud suspensiooni külmkapis.
12. Et suusüstalt saaks uuesti kasutada, loputage seda sooja joogiveega (minimaalselt 3 korda) või kuni süstlast väljub puhas vesi. Kuivatage välis- ja sisepindu nii palju kui võimalik. Jätke kuni järgmise kasutuskorraneni õhu kätte kuivama.

Kui alustasite selle ravimi kasutamist haiglas, annab apteeker või tervishoiutöötaja teile suspensiooni, suusüstla ja adapteri haiglast väljakirjutamisel.

Kui te võtate DIFICLIR'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete võtnud rohkem suukaudset suspensiooni kui ette nähtud, pöörduge arsti poole. Võtke ravimipakend endaga kaasa, et arst teaks, mida te olete võtnud.

Kui te unustate DIFICLIR'i võtta

Võtke suukaudne suspensioon niipea, kui see teile meenub, kui ei ole järgmise annuse võtmise aeg. Sellisel juhul jätke ununenud annus võtmata. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate DIFICLIR'i võtmise

Ärge lõpetage DIFICLIR'i võtmist, kui arst ei ole teile seda soovitanud.

Jätkake selle ravimi võtmist ravikuuri lõpuni isegi siis, kui te tunnete ennast paremini.

Kui te lõpetate selle ravimi võtmise liiga vara, võib nakkus korduda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Võivad ilmned aasked allergilised reaktsioonid, sh hingamisraskus (düspnoe), nää või kurgu paistetud (angioödem), raske lööve või sügelus (pruritus) (vt lõik 2). Kui sellised reaktsioonid ilmnevad, lõpetage otsekohe DIFICLIR'i võtmine ja võtke otsekohe ühendust oma arsti, apteekri või kohaliku haigla erakorralise meditsiini osakonnaga meditsiinilise abi saamiseks.

Kõige **sagedamini** kirjeldatud kõrvalnähud (võivad ilmned kuni 1 inimesel 10st) on -

- oksendamine
- iiveldus
- kõhukinnisus.

Muud võimalikud kõrvaltoimed on järgmised

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib mõjutada kuni 1 inimest 100-st)

- Vähenenud söögiisu
- Pearinglus, peavalu
- Suukuivus, maitsetunde muutus (düsgeusia)
- Puhitustunne, gaasid
- Lööve, sügelus (kihelus).

Teadmata sagedusega kõrvaltoimed (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Näo- ja kõriturse (angioödeem), hingamisraskus (düspnoe).

Täiendavad kõrvaltoimed lastel ja noorukitel

- nõgestõbi

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas DIFICLIR'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „EXP“.
Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

DIFICLIR antakse teile suspensioonina, mida võib säilitada kuni 27 päeva. Hoida külmkapis (2°C...8°C). Ärge kasutage suspensiooni pärast pudeli sildile kirjutatud kõlblikkusaja lõppu.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida DIFICLIR sisaldab

- Toimeaine on fidaksomitsiin.
- Teised abiained on: mikrokristalliline tselluloos, naatriumtärklisglükolaat, ksantaankummi, sidrunhape, naatriumsitraat, naatriumbensoaat (vt lõik 2), sukraloos ja marjasegu lõhna- ja maitseaine.

Kuidas DIFICLIR välja näeb ja pakendi sisu

DIFICLIR on merevaikklaasist pudelis valgete kuni kollakasvalgete graanulitena suukaudse suspensiooni valmistamiseks. DIFICLIR'i annab teile apteeker või tervishoiutöötaja valget kuni kollakasvalget värvi suspensiooni kujul.

Selle ravimi pakend ei sisalda suusüstalt ega adapterit. Need annab teile apteeker või muu tervishoiutöötaja.

DIFICLIR on saadaval ka õhukese polümeerikattega tablettidena.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksamaa

Tootja

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon,

BT63 5UA,
Ühendkuningriik

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Saksamaa

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on mõeldud ainult tervishoiutöötajatele:

Manustamiskõlblikuks muutmise juhised:

1. Raputage klaaspudelit, et graanulid selles vabalt liiguksid ja ei oleks kokku kleepunud.
2. Mõõtke 105 ml puhastatud vett ja lisage klaaspudelisse. Mineraalvees, kraanivees või muus vedelikus suspendeeritud fidaksomitsiini graanulite stabiilsus ei ole tõestatud.
3. Sulgege klaaspudel ja loksutage tugevalt vähemalt 1 minuti jooksul.
4. Kontrollige, et saadud vedelikus ei oleks pudeli põhjas kokkukleepunud graanuleid või tükke. Nende esinemise korral loksutada klaaspudelit uuesti tugevalt vähemalt 1 minuti jooksul.
5. Lasta pudelil seista 1 minut.
6. Kontrollige, kas pudelis on homogeenne suspensioon.
7. Kirjutage pudeli sildile valmissuspensiooni kõlblikkusaja lõpp (valmissuspensiooni kõlblikkusaeg on 27 päeva).
8. Hoidke pudelit enne kasutamist ja kasutamise ajal külmkapi temperatuuril (2...8°C).
9. Valige sobiv suusüstal ja pudeliadapter vedela ravimi õige annuse mõõtmiseks.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist on suspensioon (110 ml) valge kuni kollakasvalge.

Tervishoiutöötaja peab valima sobiva müügiloleva vedelate ravimite korral kasutatava suusüstla ja adapteri, et patsient või hooldaja saaks mõõta õige annuse. Adapter peab olema sobiv kasutamiseks koos valitud suusüstlaga ja sobima pudelikaela suurusega, näiteks sissesurutav pudeliadapter (27 mm) või universaalne pudeliadapter.

Kui ravi fidaksomitsiiniga alustatakse haiglas ja patsient kirjutatakse haiglast välja enne ravi lõppu, peab patsiendile kaasa andma suukaudse suspensiooni ning sobiva suusüstla ja adapteri. Patsiendid ega hooldajad ei tohi suukaudset suspensiooni ise kodus valmistada.

Järgnevas tabelis on toodud soovitatav suusüstla maht suukaudse suspensiooni annuse mõõtmiseks.

Soovitatud suusüstla maht täpseks annustamiseks

Määratud annuse maht	Soovitatav suusüstla maht
1 ml	1 ml suusüstal
2...5 ml	5 ml suusüstal

Võimalusel tuleb suusüstlal märgistada või esile tõsta sobivale annusele vastav koht skaalajaotusel (vastavalt lõigus 3 toodud annustamistabelile).

Manustamine enteralse toitmissondi kaudu:

Kui manustamine toimub enteralse toitmissondi kaudu, peab tervishoiutöötaja valima sobiva müügiloleva sondi. Suukaudse suspensiooniga sobivad kokku polüvinüülkloriidist (PVC) ja

polüüretaanist (PUR) valmistatud toitmissondid. Järgnevas tabelis on toodud soovitatav enteraalse toitmissondi suurus ja vee loputusmaht.

Soovitatud enteraalse toitmissondi suurus ja sondi loputusmaht

Soovitatav sondi suurus (läbimõõt)	Soovitatav loputusmaht*
4 Fr	vähemalt 1 ml
5 Fr	vähemalt 2 ml
6...7 Fr	vähemalt 3 ml
8 Fr	vähemalt 4 ml

* Põhineb 120 cm sondidel