

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

DIFICLIR 200 mg filmuhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 200 mg af fidaxómísíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Hvítar eða beinhvítar, 14 mm hylkisлага töflur með áþrykktu „FDX” á annarri hliðinni og „200“ á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

DIFICLIR filmuhúðaðar töflur eru ætlaðar til meðferðar við *Clostridioides difficile* sýkingum sem einnig eru þekktar sem *C. difficile*-tengdur niðurgangur (*C. difficile*-associated diarrhoea (CDAD)) hjá fullorðnum og börnum sem vega að minnsta kosti 12,5 kg (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Fylgja skal opinberum leiðbeiningum um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Venjulegir skammtar

Ráðlagður skammtur er 200 mg (ein tafla) tvisvar sinnum á sólarhring (einu sinni á 12 klst. fresti) í 10 sólarhringa (sjá kafla 5.1).

DIFICLIR 40 mg/ml mixtúrukymi, dreifu er hægt að nota hjá fullorðnum sjúklingum sem eiga í erfiðleikum með að gleypa töflur.

Framlengd breytileg skömmtun (extended-pulsed dosing)

Fidaxómísín 200 mg töflur tvisvar sinnum á sólarhring á dögum 1-5 (ekki á að taka töflu á degi 6) og síðan einu sinni á sólarhring annan hvern dag á dögum 7-25 (sjá kafla 5.1).

Ef gleymist að taka skammt á að taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og kostur er, eða sleppa honum ef komið er nálægt því að taka eigi næsta skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki er talin þörf á skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er talin þörf á skammtaaðlögun. Vegna takmarkaðra upplýsinga hjá þessum sjúklingahópi skal gæta varúðar við notkun fíðaxómísins hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er talin þörf á skammtaaðlögun. Vegna takmarkaðra klínískra upplýsinga hjá þessum sjúklingahópi skal gæta varúðar við notkun fíðaxómísins hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ráðlagður skammtur hjá börnum sem vega að minnsta kosti 12,5 kg er 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring (einu sinni á 12 klst. fresti) í 10 sólarhringa með því að nota filmuhúðaðar töflur eða mixtúrukynni, dreifu.

Mælt er með því að minnka skammta hjá sjúklingum sem vega minna en 12,5 kg. Sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Dificlir 40 mg/ml mixtúrukynni, dreifu.

Lyfjagjöf

DIFICLIR er ætlað til inntöku.

Filmuhúðuðu töflurnar á að taka í heilu lagi með vatni.

Þær má taka með eða án fæðu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum, sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal alvarlegum ofnæmisþjúgi (sjá kafla 4.8). Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fyrir á meðan meðferð með fíðaxómísín stendur skal hætta notkun lyfsins og hefja aðra viðeigandi meðferð.

Sumir sjúklingar með ofnæmisviðbrögð greindu frá sögu um ofnæmi fyrir makrólíðum. Gæta skal varúðar við notkun fíðaxómísín hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir makrólíðum.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Vegna takmarkaðra klínískra upplýsinga skal gæta varúðar við notkun fíðaxómísins hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða miðlungsmikið til verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Sýndarhimmuristilbólga, svæsin eða lífshættuleg *Clostridium difficile* sýking

Vegna takmarkaðra klínískra upplýsinga skal gæta varúðar við notkun fíðaxómísins hjá sjúklingum með sýndarhimmuristilbólgu, svæsna eða lífshættulega *C. difficile* sýkingu.

Samhliða notkun með öflugum P-glýkópróteinhemlum

Ekki er mælt með samhliða notkun öflugra P-glýkópróteinhemla svo sem ciklósporíni, ketókónazóli, erýtrómýsini, klaritróómýsini, verapamíli, drónedaróni, og amíódaróni (sjá kafla 4.5 og 5.2). Ef fíðaxómísín er notað samhliða öflugum P-glýkópróteinhemlum skal gæta varúðar.

Börn

Aðeins eitt barn yngra en 6 mánaða hefur verið útsett fyrir fíðaxómísíni í klínískum rannsóknum. Þess vegna skal meðhöndla sjúklinga sem eru yngri en 6 mánaða með varúð.

Ekki er ráðlagt að prófa fyrir *C. difficile* bólfestu eða eitrefnum hjá börnum yngri en 1 árs vegna hárrar tíðni einkennalausrar bólfestu nema alvarlegur niðurgangur sé til staðar hjá ungbörnum í áhættuhóp fyrir hægðastöðvun svo sem Hirschsprungssjúkdómi, aðgerð vegna endaþarmslokunar eða aðrar alvarlegar hreyfingatrufanir. Ávallt skal útiloka aðra sjúkdómsorsök og staðfesta *C. difficile* gamar- og ristilbólgu með rannsókn.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif P-gp hemla á fíðaxómísín

Fíðaxómísín er hvarfefni P-gp. Samhliða gjöf stakra skammta af P-gp hemlinum ciklósporíni A og fíðaxómísíni, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, olli fjór- og tvöfaldri aukningu á C_{max} og AUC fíðaxómísíns, talið í sömu röð, og 9,5- og 4-faldri aukningu á C_{max} og AUC, talið í sömu röð, aðalvirka umbrotsefnisins, OP-1118. Þar sem klínískt gildi þessarar aukningar á útsetningu er óljós, er ekki mælt með samhliða gjöf öflugra P-gp hemla, svo sem ciklósporíns, ketókonasóls, erytrómýsíns, klaritromýsíns, verapamíls, drónedaróns og amíóðaróns (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Áhrif fíðaxómísíns á hvarfefni P-gp

Fíðaxómísín getur verið veikur eða meðalöflugur hemill P-gp í þörmum. Fíðaxómísín (200 mg tvisvar á dag) hafði lítil áhrif, sem ekki voru klínískt mikilvæg, á útsetningu fyrir dígoxíni. Þó er ekki hægt að útiloka meiri áhrif á P-gp hvarfefni með minna aðgengi, sem eru næmari fyrir P-gp hömlun, svo sem dabígafran etexílat.

Áhrif fíðaxómísíns á önnur flutningsprótein

Fíðaxómísín hefur ekki klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu rosuvastatíns, sem er hvarfefni flutningspróteinanna OATP2B1 og BCRP. Samhliða gjöf 200 mg af fíðaxómísíni tvisvar á sólarhring með stökum 10 mg skammti af rosuvastatíni hjá heilbrigðum einstaklingum hafði ekki klínísk mikilvæg áhrif á altæka útsetningu (AUC_{inf}) rosuvastatíns.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið framkvæmdar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun fíðaxómísíns á meðgöngu. Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun. Til öryggis ætti að forðast notkun fíðaxómísíns á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort fíðaxómísín og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Þrátt fyrir að ekki sé búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti, vegna þess að fíðaxómísín dreifist lítið með blóðrás um líkama móðurinnar, er ekki hægt að útiloka hættu fyrir börn. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar

fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með fíðaxómísíni.

Frjósemi

Fíðaxómísín hafði engin áhrif á frjósemi hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

DIFICLIR hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar eru uppköst (1,2%), ógleði (2,7%), og hægðatregða (1,2%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 sýnir aukaverkanir sem tengjast gjöf á fíðaxómísíni tvisvar á dag við meðferð við *C. difficile* sýkingu, sem tilkynnt var hjá að minnsta kosti tveimur sjúklingum, flokkaðar eftir líffærum.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir

MedDRA flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi		útbrot, kláði	ofnæmisviðbrögð (ofnæmisbjúgur, mæði)*
Efnaskipti og næring		minnkuð matarlyst	
Taugakerfi		sundl, höfuðverkur, bragðskynstruflun	
Meltingarfæri	ógleði, uppköst, hægðatregða	uppbemba, vindgangur, munnþurrkur	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá bráðum ofnæmisviðbrögðum, eins og ofnæmisbjúg og mæði, eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börn

Öryggi og verkun fíðaxómísíns hefur verið metin hjá 136 sjúklingum frá fæðingu að 18 ára aldri. Talið er að tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum sé sambærilegt og hjá fullorðnum. Auk aukaverkananna sem eru sýndar í töflu 1, var greint frá tveimur tilfellum ofsakláða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hefur verið greint frá neinum aukaverkunum vegna bráðrar ofskömmtnunar í klínískum rannsóknum eða í gögnum eftir markaðssetningu lyfsins. Þó er ekki hægt að útiloka mögulegar aukaverkanir og því er mælt með almennri stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Stoppandi lyf við þarmabólgu/þarmasýkingum, sýklalyf, ATC-flokkur: A07AA12

Verkunarháttur

Fídaxómísín er sýklalyf sem tilheyrir flokki makrólíða.

Fídaxómísín er bakteríudrepandi og hamlar myndun RNA fyrir tilstilli bakteríu RNA pólýmerasa. Það truflar RNA pólýmerasa á öðrum stað en rífamýcín. Hömlun á RNA pólýmerasa *Clostridioides* verður við 20-sinnnum lægri styrk en hömlun á *E.coli* ensíminu (1 µM samanborið við 20 µM), sem útskýrir að hluta til þessa verulega sértæku verkun fídaxómísíns. Sýnt hefur verið fram á að fídaxómísín hamlar sporamyndun *C. difficile* *in vitro*.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Fídaxómísín er lyf með staðbundna verkun. Þar sem lyfið hefur staðbundna verkun er ekki hægt að greina tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa, hins vegar sýna gögn úr *in vitro* rannsóknum að bakteríudrepandi virkni fídaxómísíns er tímaháð sem bendir til þess að tími hafi meira forspárgildi um klíniska verkun en lágmarksheftistyrkur (Minimal Inhibition Concentration (MIC)).

Næmismörk

Fídaxómísín er lyf með staðbundna verkun og er ekki hægt að nota til meðhöndlunar við almennum sýkingum og því skipta klínísk næmismörk ekki máli. Faraldsfræðileg mörk fyrir fídaxómísín og *C. difficile*, sem aðgreina villigerðarstofninn frá einangruðum bakteríum með áunna tilhneigingu til ónæmis, eru $\geq 1,0$ mg/l.

Verkunarsvið gegn bakteríum

Fídaxómísín er sýklalyf með þröngt verkunarsvið og hefur bakteríudrepandi verkun gegn *C. difficile*. MIC₉₀ fyrir fídaxómísín er 0,25 mg/l gegn *C. difficile*, og MIC₉₀ aðalumbrotsefnis þess, OP-1118, er 8 mg/l. Gram neikvæðar örverur eru eðlislægt ekki næmar fyrir fídaxómísíni.

Áhrif á þarmaflóruna

Rannsóknir hafa leitt í ljós að fídaxómísín meðferð hafði ekki áhrif á styrk *Bacteroides* eða annarra af helstu þáttum örveruflórunnar í hægðum sjúklinga með *C. difficile* sýkingu.

Myndun ónæmis

Ekki eru þekktir neinir flytjanlegir hlutar (transferable elements) sem tjá ónæmi fyrir fídaxómísíni. Að auki hefur ekkert krossónæmi komið í ljós við lyfjum í öðrum sýklalyfjaflokkum, þ.m.t. beta-laktam

sýklalyfjum, makrólíðum, metrónidazóli, kínólónum, rifampíni, og vancomycíni. Sértekar stökkbreytingar á RNA pólýmerasa hafa verið tengdar minnkuðu næmi fyrir fidaxómísíni.

Klínísk verkun hjá fullorðnum

Verkun fidaxómísíns var metin í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum 3. stigs lykilrannsóknnum (rannsóknir 003 og 004). Fidaxómísín var borið saman við vancomycín til inntöku. Aðalendapunktur var klínískur bati samkvæmt mati eftir 12 daga.

Í báðum rannsóknunum var sýnt fram á að verkun fidaxómísíns væri ekki lakari en verkun vancomycíns (sjá töflu 2).

Tafla 2: Samanlagðar niðurstöður rannsókna 003 og 004

Samkvæmt rannsóknaráætlun	Fidaxómísín (200 mg tvisvar á dag í 10 daga)	Vancomycín (125 mg fjórum sinnum á dag í 10 daga)	95% öryggismörk*
Klínískur bati	91,9% (442/481 sjúklingum)	90,2% (467/518 sjúklingum)	(-1,8; 5,3)
Breytt meðferðarþýði (mITT)	Fidaxómísín (200 mg tvisvar á dag)	Vancomycín (125 mg fjórum sinnum á dag)	95% öryggismörk*
Klínískur bati	87,9% (474/539 sjúklingum)	86,2% (488/566 sjúklingum)	(-2,3; 5,7)

*fyrir mun á meðferðum

Tíðni endurkomu á 30 daga tímabili, eftir meðferð, var metin sem aukaendapunktur. Tíðni endurkomu (að meðtöldum bakslögum) var umtalsvert lægri við notkun fidaxómísíns (14,1% samanborið við 26,0% með 95% öryggisbil [-16,8%, -6,8%]), en þar sem þessar rannsóknir voru ekki með framsýnu sniði var ekki hægt að sýna fram á forvörn gegn endursýkingu með nýjum stofni.

Lýsing á sjúklingaþýði í klínískum lykilrannsóknunum hjá fullorðnum

Í klínísku lykilrannsóknunum tveimur, á sjúklingum með *C. difficile* sýkingu, voru 47,9% (479/999) sjúklinganna (sem meðhöndlaðir voru samkvæmt rannsóknaráætlun) ≥ 65 ára og 27,5% (275/999) sjúklinganna voru meðhöndlaðir samhliða með sýklalyfjum, á rannsóknartímabilinu. Tuttugu og fjögur prósent sjúklinganna uppfylltu að minnsta kosti eitt af eftirfarandi þremur skilyrðum í upphafi með tilliti til alvarleika: líkamshiti $> 38,5^{\circ}\text{C}$, fjöldi hvíttra blóðkorna > 15.000 eða kreatínínildi $\geq 1,5$ mg/dl. Sjúklingar með svæsna ristilbólgu og sjúklingar með fjölda tilvika *C. difficile* sýkingar (skilgreint sem fleiri en eitt fyrra tilvik, innan síðustu þriggja mánaða) voru útilokaðir frá þátttöku í rannsóknunum.

Rannsókn á framlengdri breytilegri skömmtun fidaxómísíns (EXTEND)

EXTEND var slembiröðuð, opin rannsókn, þar sem fidaxómísín með framlengdri breytilegri skömmtun var borið saman við vancomycín til inntöku. Aðalendapunktur var viðvarandi klínískur bati 30 dögum eftir lok meðferðar (dagur 55 fyrir fidaxómísín, dagur 40 fyrir vancomycín). Tíðni viðvarandi klíníks bata 30 dögum eftir lok meðferðar var marktækt hærri hjá þeim sem fengu fidaxómísín en hjá þeim sem fengu vancomycín (sjá töflu 3).

Tafla 3: Niðurstöður EXTEND-rannsóknarinnar

Breytt meðferðarþýði (mITT)	Fidaxómísín (200 mg tvisvar á dag í 5 daga, síðan 200 mg annan hvern dag)		Vancomycín (125 mg fjórum sinnum á dag í 10 daga)	95% öryggismörk*
Klínískur bati 30 dögum eftir lok meðferðar	70,1% (124/177 sjúklingum)		59,2% (106/179 sjúklingum)	(1,0; 20,7)

*fyrir mun á meðferðum

Lýsing á sjúklingaþýði í rannsókn á framlengdri breytilegri skömmtun fíðaxómísins (extended-pulse)
Rannsóknin var gerð hjá fullorðnum sjúklingum, 60 ára og eldri. Miðgildi aldurs sjúklinga var 75 ár. 72% (257/356) höfðu fengið önnur sýklalyf á síðustu 90 dögum. 36,5% voru með alvarlega sýkingu.

Börn

Öryggi og verkun fíðaxómísins hjá börnum frá fæðingu að 18 ára aldri var rannsökuð í fjölsetra, rannsakenndablindri, slembaðri, samhlíða hóprannsókn þar sem 148 sjúklingum var slembað til þess að fá annaðhvort fíðaxómísín eða vancomycín í hlutföllunum 2:1. Alls var 30, 49, 40 og 29 sjúklingum slembað í aldurshópunum frá fæðingu til < 2 ára, 2 til < 6 ára, 6 til < 12 ára og 12 til < 18 ára, tilgreint í sömu röð. Staðfest klínísk svörin 2 dögum eftir að meðferð lauk var svipuð í fíðaxómísín og vancomycín hópnum (77,6% sbr. 70,5% með punktmismun (point difference) 7,5% og 95% CI fyrir mismuninn [-7,4%, 23,9%]). Tíðni endurkomu 30 dögum eftir lok meðferðar var tölulega lægri fyrir fíðaxómísín (11,8% sbr. 29,0%) en munurinn á tíðninni er ekki tölfræðilega marktækur (punktmismunur var -15,8% og 95% CI fyrir mismuninn [-34,5%, 0,5%]). Öryggi beggja meðferða var svipað.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög

Aðgengi hjá mönnum er ekki þekkt. Hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum er C_{max} u.þ.b. 9,88 ng/ml og AUC_{0-t} er 69,5 ng-klst./ml eftir gjöf 200 mg af fíðaxómísíni, með T_{max} 1,75 klst. Hjá sjúklingum með *C. difficile* sýkingu hefur meðalhámarksþéttni fíðaxómísins í plasma og aðalumbrotsefnis þess, OP-1118, tilhneigingu til að vera 2-falt til 6-falt hærri en hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Upphleðsla fíðaxómísins og OP-1118 eftir gjöf 200 mg af fíðaxómísíni á 12 klst. fresti í 10 daga var mjög takmörkuð.

C_{max} í plasma fyrir fíðaxómísín og OP-1118 var 22% og 33% lægri eftir fituríka máltíð samanborið við eftir föstu, en útsetning (AUC_{0-t}) var sambærileg.

Fíðaxómísín og umbrotsefnið OP-1118 eru hvarfefni P-gp.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að fíðaxómísín og umbrotsefni þess, OP-1118, eru hemlar flutningspróteinanna BCRP, MRP2 og OATP2B1, en reyndust ekki hvarfefni. Við klíníska notkun hefur fíðaxómísín engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu rosuvastatíns, sem er hvarfefni OATP2B1 og BCRP (sjá kafla 4.5). Klínískt gildi MRP2 hömlunar er sem stendur ekki þekkt.

Dreifing

Dreifingarrúmmál í mönnum er óþekkt, vegna mjög lítils frásogs fíðaxómísins.

Umbrot

Ekki hefur verið gerð ítarleg greining á umbrotsefnum í plasma, vegna lítils almenns frásogs fíðaxómísins. Aðalumbrotsefnið, OP-1118, myndast með vatnsrofi ísóbútýríl esters. Rannsóknir á umbrotum *in vitro* sýna að myndun OP-1118 er ekki háð CYP450 ensímum. Þetta umbrotsefni sýnir einnig virkni gegn örverum (sjá kafla 5.1).

Fíðaxómísín virkjar ekki né hamlar CYP450 ensímum *in vitro*.

Brotthvarf

Eftir stakan 200 mg skammt af fíðaxómísíni, endurheimtist stærsti hluti í hægðum sem fíðaxómísín eða umbrotsefni þess, OP-1118 (66%). Aðalbrotthvarfsleiðir þess fíðaxómísins sem frásogast út í blóðið hafa ekki verið skilgreindar. Brotthvarf með þvagi er óverulegt (< 1%). Aðeins lítið magn af OP-1118 og ekkert fíðaxómísín var mælanlegt í þvagi hjá mönnum. Helmingunartími fíðaxómísins er u.þ.b. 8-10 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Plasmaþéttni virðist vera hærri hjá öldruðum (aldur ≥ 65 ár). Fíðaxómísín og OP-1118 þéttni var u.þ.b. 2 sinnum hærri hjá sjúklingum ≥ 65 ára, samanborið við sjúklinga sem voru < 65 ára. Þessi munur er ekki talinn klínískt mikilvægur.

Börn

Eftir gjöf filmuhúðaðra taflna, var meðalplasmaþéttni (staðalfrávik) hjá börnum frá 6 ára að 18 ára aldri 48,53 (69,85) ng/ml og 143,63 (286,31) ng/ml fyrir fíðaxómísín og megin umbrotsefnið OP-1118, tilgreint í sömu röð, 1 til 5 klst. eftir lyfjagjöf.

Bólgujúkdómur í þörmum

Upplýsingar úr opinni einarma rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með *C. difficile* sýkingu sem einnig eru með bólgujúkdóm í þörmum benda ekki til að stórvægilegur munur sé á plasmaþéttni fíðaxómísíns eða aðalumbrotsefnis þess OP-1118 hjá sjúklingum með bólgujúkdóm í þörmum samanborið við sjúklinga sem eru ekki með bólgujúkdóm í þörmum í öðrum rannsóknum. Hámarksþéttni fíðaxómísíns og OP-1118 í plasma hjá sjúklingum með *C. difficile* sýkingu sem eru einnig með bólgujúkdóm í þörmum var innan sömu marka og hjá sjúklingum með *C. difficile* sýkingu sem eru ekki með bólgujúkdóm í þörmum.

Skert lifrarstarfsemi

Í 3. stigs rannsóknum sýndu takmarkaðar upplýsingar um fullorðna sjúklinga með sögu um langvinna skorpulífur, að miðgildi plasmaþéttni fíðaxómísíns og OP-1118 geti verið u.þ.b. 2-falt og 3-falt hærri, talið í sömu röð, en hjá sjúklingum sem eru ekki með skorpulífur.

Skert nýrnastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar frá fullorðnum sjúklingum gefa til kynna að það sé ekki neinn meiri háttar munur á plasmaþéttni fíðaxómísíns eða OP-1118 milli sjúklinga með nýrnabilun (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 50 ml/mín).

Kyn, þyngd og kynþáttur

Takmarkaðar upplýsingar gefa til kynna að kyn, kynstofn og þyngd hafi ekki meiri háttar áhrif á plasmaþéttni fíðaxómísíns eða OP-1118.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni og eiturverkunum á æxlun.

Viðmiðunarþættir varðandi æxlun og frjósemi sýndu ekki tölfraðilega marktækan mun hjá rottum sem meðhöndlaðar voru með fíðaxómísíni í skömmtum sem voru allt að 6,3 mg/kg/dag (í bláæð).

Eiturverkun sást ekki á markliffærum hjá ungum dýrum og engar mikilvægar mögulegar hættur hafa komið fram í forklínískum rannsóknum sem gætu skipt máli fyrir börn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Örkristallaður sellulósi

Forhleypt sterkja (maís)
Hýdroxýprópýlsellulósi
Bútýlerað hýdroxýtólúen
Natríumsterkjuglýcólát
Magnesíumsterat

Töfluhúð:

Pólývínýlalkóhól
Títantvíoxíð (E171)
Talkúm
Pólýetýlenglýcól
Lesítín (soja)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymsluf

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

100 x 1 filmuhúðaðar töflur í ál/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.
20 x 1 filmuhúðaðar töflur í ál/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Str. 80
79618 Rheinfelden
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/733/003-004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. desember 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. ágúst 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

DIFICLIR 40 mg/ml mixtúrukymi, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru, dreifu inniheldur 40 mg af fidaxómísíni eftir blöndun með vatni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúrukymi, dreifa.

Hvítt eða gulleitt hvítt kymi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

DIFICLIR mixtúrukymi, dreifa er ætlað til meðferðar við *Clostridioides difficile* sýkingum sem einnig eru þekktar sem *C. difficile*-tengdur niðurgangur (*C. difficile*-associated diarrhoea (CDAD)) hjá fullorðnum og börnum frá fæðingu að < 18 ára aldri (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Fylgja skal opinberum leiðbeiningum um viðeigandi notkun sýklalyfja.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Venjulegir skammtar

Ráðlagður skammtur er 200 mg (5 ml) tvisvar sinnum á sólarhring (einu sinni á 12 klst. fresti) í 10 sólarhringa (sjá kafla 5.1).

Framlengd breytileg skömmtun (extended-pulsed dosing)

Fidaxomicin 40 mg/ml mixtúrukymi, dreifa (5 ml) gefin tvisvar sinnum á sólarhring á dögum 1-5 (ekki á að taka dreifuna á degi 6) og síðan einu sinni á sólarhring annan hvern dag á dögum 7-25 (sjá kafla 5.1).

Ef gleymist að taka skammt á að taka skammtinn sem gleymdist eins fljótt og kostur er, eða sleppa honum ef komið er nálægt því að taka næsta skammt.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki er talin þörf á skammtaaðlögun. Vegna takmarkaðra upplýsinga hjá þessum sjúklingahópi skal gæta varúðar við notkun fidaxómísíns hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er talin þörf á skammtaaðlögun. Vegna takmarkaðra klínískra upplýsinga hjá þessum sjúklingahópi skal gæta varúðar við notkun fidaxómísíns hjá sjúklingum með miðlungsmikið eða verulega skerta lifrastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Fyrir viðeigandi skömmtun hjá börnum er hægt að nota mixtúrukymi, dreifu eða filmuhúðaðar töflur.

Ráðlagður skammtur hjá börnum sem vega að minnsta kosti 12,5 kg er 200 mg (5 ml af mixtúru) tvisvar sinnum á sólarhring (einu sinni á 12 klst. fresti) í 10 sólarhringa.

Í töflunni hér fyrir neðan er að finna ráðlagða skammta af mixtúru hjá börnum eftir líkamsþyngd, sem gefa á tvisvar sinnum á sólarhring (einu sinni á 12 klst. fresti) í 10 sólarhringa.

Tafla 1: Skömmtunarleiðbeiningar fyrir mixtúru, dreifu

ÞyngdARBIL sjúklings	Mg í skammti (á 12 klst. fresti)	Rúmmál fíðaxómísín mixtúru, dreifu (á 12 klst. fresti)
< 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

Lyfjagjöf

DIFICILIR er ætlað til notkunar um munn (annaðhvort með inntöku eða í gegnum næringarslöngu í meltingarveg með því að nota sprautu, ef þess þarf).

Mixtúruna má taka með eða án fæðu.

Fyrir leiðbeiningar um blöndun lyfsins fyrir lyfjagjöf og gjöf í gegnum næringarslöngu í meltingarveg, sjá kafla 6.6.

Leiðbeiningar um notkun mixtúrunnar:

Taka skal glasið úr kæli 15 mínútum fyrir notkun og hrista varlega um það bil 10 sinnum. Þegar búið er að blanda mixtúruna skal eingöngu gefa hana með því að nota munngjafarsprautu og millistykki sem er útvegað af heilbrigðisstarfsmanni. Geyma skal glasið í kæli eftir hverja notkun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efnum eða einhverju hjálparefnum, sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ofnæmisviðbrögð

Greint hefur verið frá ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal alvarlegum ofnæmisþjúgi (sjá kafla 4.8). Ef alvarleg ofnæmisviðbrögð koma fyrir á meðan meðferð með fíðaxómísín stendur skal hætta notkun lyfsins og hefja aðra viðeigandi meðferð.

Sumir sjúklingar með ofnæmisviðbrögð greindu frá sögu um ofnæmi fyrir makrólíðum. Gæta skal varúðar við notkun fíðaxómísín hjá sjúklingum með þekkt ofnæmi fyrir makrólíðum.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Vegna takmarkaðra klínískra upplýsinga skal gæta varúðar við notkun fíðaxómísíns hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða miðlungsmikið til verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Sýndarhimnuristilbólga, svæsin eða lífshættuleg *C. difficile* sýking

Vegna takmarkaðra klínískra upplýsinga skal gæta varúðar við notkun fíðaxómísins hjá sjúklingum með sýndarhimnuristilbólgu, svæsna eða lífshættulega *C. difficile* sýkingu.

Samhliða notkun með öflugum P-glýkópróteinhemlum

Ekki er mælt með samhliða notkun öflugra P-glýkópróteinhemla svo sem ciklósporíni, ketókónazóli, erýtrómýsín, klaritrómýsín, verapamíli, drónedaróni og amíóðaróni (sjá kafla 4.5 og 5.2). Ef fíðaxómísín er notað samhliða öflugum P-glýkópróteinhemlum skal gæta varúðar.

DIFICLIR inniheldur natríum

DIFICLIR inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum 5 ml af dreifu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Börn

Aðeins einn sjúklingur yngri en 6 mánaða og enginn sjúklingur undir 4 kg að þyngd hefur verið útsettur fyrir fíðaxómísíni í klínískum rannsóknum. Þess vegna skal nota fíðaxómísín með varúð hjá þessum sjúklingum.

Ekki er ráðlagt að prófa fyrir *C. difficile* bólfestu eða eiturefnum hjá börnum yngri en 1 árs vegna hárrar tíðni einkennalausrar bólfestu nema alvarlegur niðurgangur sé til staðar hjá ungbörnum í áhættuhóp fyrir hægðastöðvun svo sem Hirschsprungssjúkdómi, aðgerð vegna endaþarmslokunar eða aðrar alvarlegar hreyfingatruflanir. Ávallt skal útiloka aðra sjúkdómsorsök og staðfesta *C. difficile* gamar- og ristilbólgu með rannsókn.

Inniheldur natríumbensóat

Lyfið inniheldur 2,5 mg af natríumbensóati (E 211) í hverjum ml af mixtúru, dreifu. Natríumbensóat (E 211) getur aukið gulu hjá nýfæddum börnum (allt að 4 vikna gömul).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif P-gp hemla á fíðaxómísín

Fíðaxómísín er hvarfefni P-gp. Samhliða gjöf stakra skammta af P-gp hemlinum ciklósporíni A og fíðaxómísíni, hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, olli fjór- og tvöfaldri aukningu á C_{max} og AUC fíðaxómísíns, talið í sömu röð, og 9,5- og 4-faldri aukningu á C_{max} og AUC, talið í sömu röð, aðalvirka umbrotsefnisins, OP-1118. Þar sem klínískt gildi þessarar aukningar á útsetningu er óljós, er ekki mælt með samhliða gjöf öflugra P-gp hemla, svo sem ciklósporíns, ketókonasóls, erýtrómýsíns, klaritrómýsíns, verapamíls, drónedaróns og amíóðaróns (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Áhrif fíðaxómísíns á hvarfefni P-gp

Fíðaxómísín getur verið veikur eða meðalöflugur hemill P-gp í þörmum.

Fíðaxómísín (200 mg tvisvar á dag) hafði lítil áhrif, sem ekki voru klínískt mikilvæg, á útsetningu fyrir dígoxíni. Þó er ekki hægt að útiloka meiri áhrif á P-gp hvarfefni með minna aðgengi, sem eru næmari fyrir P-gp hömlun, svo sem dabíгатran etexílat.

Áhrif fíðaxómísíns á önnur flutningsprótein

Fíðaxómísín hefur ekki klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu rosuvastatíns, sem er hvarfefni flutningspróteinanna OATP2B1 og BCRP. Samhliða gjöf 200 mg af fíðaxómísíni tvisvar á sólarhring með stökum 10 mg skammti af rosuvastatíni hjá heilbrigðum einstaklingum hafði ekki klínísk mikilvæg áhrif á altæka útsetningu (AUC_{inf}) rosuvastatíns.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið framkvæmdar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun fíðaxómísins á meðgöngu. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun. Til öryggis ætti að forðast notkun fíðaxómísins á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort fíðaxómísín og umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki. Þrátt fyrir að ekki sé búist við neinum áhrifum á börn sem eru á brjósti, vegna þess að fíðaxómísíni dreifist lítið með blóðrás um líkama móðurinnar, er ekki hægt að útiloka hættu fyrir börn. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með fíðaxómísíni.

Frjósemi

Fíðaxómísín hafði engin áhrif á frjósemi hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

DIFICLIR hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Algengustu aukaverkanirnar eru uppköst (1,2%), ógleði (2,7%), og hægðatregða (1,2%).

Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 2 sýnir aukaverkanir sem tengjast gjöf á fíðaxómísíni tvisvar á dag við meðferð við *C. difficile* sýkingu, sem tilkynnt var hjá að minnsta kosti tveimur sjúklingum, flokkaðar eftir líffærum.

Tíðni aukaverkana er skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2: Aukaverkanir

MedDRA flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi		útbrot, kláði	ofnæmisviðbrögð (ofnæmisbjúgur, mæði)*
Efnaskipti og næring		minnkuð matarlyst	
Taugakerfi		sundl, höfuðverkur, bragðskynstruflun	

MedDRA flokkun eftir líffærum	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ónæmiskerfi		útbrot, kláði	ofnæmisviðbrögð (ofnæmisbjúgur, mæði)*
Meltingarfæri	ógleði, uppköst, hægðatregða	uppbemba, vindgangur, munnþurrkur	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Greint hefur verið frá bráðum ofnæmisviðbrögðum, eins og ofnæmisbjúg og mæði, eftir markaðssetningu lyfsins (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Börm

Öryggi og verkun fíðaxómísins hefur verið metin hjá 136 sjúklingum frá fæðingu að 18 ára aldri. Talið er að tíðni, tegund og alvarleiki aukaverkana hjá börnum sé sambærilegt og hjá fullorðnum. Auk aukaverkananna sem eru sýndar í töflu 2, var greint frá tveimur tilfellum ofsakláða.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Ekki hefur verið greint frá neinum aukaverkunum vegna bráðrar ofskömmtnunar í klínískum rannsóknum eða í gögnum eftir markaðssetningu lyfsins. Þó er ekki hægt að útiloka mögulegar aukaverkanir og því er mælt með almennri stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Stoppandi lyf við þarmabólgu/þarmasýkingum, sýklalyf, ATC-flokkur: A07AA12.

Verkunarháttur

Fíðaxómísín er sýklalyf sem tilheyrir flokki makrólíða. Fíðaxómísín er bakteríudrepandi og hamlar myndun RNA fyrir tilstilli bakteríu RNA pólýmerasa. Það truflar RNA pólýmerasa á öðrum stað en rífamýcín. Hömlun á RNA pólýmerasa *Clostridioides* verður við 20-sinnnum lægri styrk en hömlun á *E.coli* ensíminu (1 µM samanborið við 20 µM), sem útskýrir að hluta til þessa verulega sértæku verkun fíðaxómísins. Sýnt hefur verið fram á að fíðaxómísín hamlar sporamyndun *C. difficile* *in vitro*.

Tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa

Fíðaxómísín er lyf með staðbundna verkun. Þar sem lyfið hefur staðbundna verkun er ekki hægt að greina tengsl lyfjahvarfa og lyfhrifa, hins vegar sýna gögn úr *in vitro* rannsóknum að bakteríudrepandi virkni fíðaxómísins er tímaháð sem bendir til þess að tími hafi meira forspárgildi um klíniska verkun en lágmarksheftistyrkur (Minimal Inhibition Concentration (MIC)).

Næmismörk

Fíðaxómísín er lyf með staðbundna verkun og er ekki hægt að nota til meðhöndlunar við almennum sýkingum og því skipta klínísk næmismörk ekki máli. Faraldsfræðileg mörk fyrir fíðaxómísín og *C. difficile*, sem aðgreina villigerðarstofninn frá einangruðum bakteríum með áunna tilhneigingu til ónæmis, eru $\geq 1,0$ mg/l.

Verkunarvið gegn bakteríum

Fíðaxómísín er sýklalyf með þröngt verkunarvið og hefur bakteríudrepandi verkun gegn *Clostridioides difficile*.

MIC₉₀ fyrir fíðaxómísín er 0,25 mg/l gegn *C. difficile*, og MIC₉₀ aðalumbrotsefnis þess, OP-1118, er 8 mg/l. Gram neikvæðar örverur eru eðlislægt ekki næmar fyrir fíðaxómísíni.

Áhrif á þarmaflóruna

Rannsóknir hafa leitt í ljós að fíðaxómísín meðferð hafði ekki áhrif á styrk *Bacteroides* eða annarra af helstu þáttum örveruflórunnar í hægðum sjúklinga með *C. difficile* sýkingu.

Myndun ónæmis

Ekki eru þekktir neindir flytjanlegir hlutar (transferable elements) sem tjá ónæmi fyrir fíðaxómísíni. Að auki hefur ekkert krossónæmi komið í ljós við lyf í öðrum sýklalyfjaflokkum, þ.m.t. beta-laktam sýklalyfjum, makrólíðum, metrónidazólí, kínlólónum, rifampíní, og vancomycíní. Sérstækar stökkbreytingar á RNA pólýmerasa hafa verið tengdar minnkuðu næmi fyrir fíðaxómísíni.

Klínísk verkun hjá fullorðnum

Verkun fíðaxómísíns var metin í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum 3. stigs lykilrannsóknnum (rannsóknir 003 og 004). Fíðaxómísín var borið saman við vancomycín til inntöku. Aðalendapunktur var klínískur bati samkvæmt mati eftir 12 daga.

Í báðum rannsóknunum var sýnt fram á að verkun fíðaxómísíns væri ekki lakari en verkun vancomycín (sjá töflu 3).

Tafla 3: Samanlagðar niðurstöður rannsókna 003 og 004

Samkvæmt rannsóknaráætlun	Fíðaxómísín (200 mg tvisvar á dag í 10 daga)	Vancomycín (125 mg fjórum sinnum á dag í 10 daga)	95% öryggismörk*
Klínískur bati	91,9% (442/481 sjúklingum)	90,2% (467/518 sjúklingum)	(-1,8; 5,3)
Breytt meðferðarþýði (mITT)	Fíðaxómísín (200 mg tvisvar á dag)	Vancomycín (125 mg fjórum sinnum á dag)	95% öryggismörk*
Klínískur bati	87,9% (474/539 sjúklingum)	86,2% (488/566 sjúklingum)	(-2,3; 5,7)

*fyrir mun á meðferðum

Tíðni endurkomu á 30 daga tímabili, eftir meðferð var metin sem aukaendapunktur. Tíðni endurkomu (að meðtöldum bakslögum) var umtalsvert lægri við notkun fíðaxómísíns (14,1% samanborið við 26,0% með 95% öryggisbil [-16,8%, -6,8%]), en þar sem þessar rannsóknir voru ekki með framsýnu sniði var ekki hægt að sýna fram á forvörn gegn endursýkingu með nýjum stofni.

Lýsing á sjúklingaþýði í klínískum lykilrannsóknunum hjá fullorðnum

Í klínisku lykilrannsóknunum tveimur, á sjúklingum með *Clostridioides difficile* sýkingu, voru 47,9% (479/999) sjúklinganna (sem meðhöndlaðir voru samkvæmt rannsóknaráætlun) ≥ 65 ára og 27,5% (275/999) sjúklinganna voru meðhöndlaðir samhliða með sýklalyfjum, á rannsóknartímabilinu. Tuttugu og fjögur prósent sjúklinganna uppfylltu að minnsta kosti eitt af eftirfarandi þremur skilyrðum í upphafi, með tilliti til alvarleika: líkamshiti $> 38,5^\circ\text{C}$, fjöldi hvítra blóðkorna > 15.000 eða kreatíníngildi $\geq 1,5$ mg/dl. Sjúklingar með svæsna ristilbólgu og sjúklingar með fjölda tilvika *C. difficile* sýkingar (skilgreint sem fleiri en eitt fyrra tilvik, innan síðustu þriggja mánaða) voru útilokaðir frá þátttöku í rannsóknunum.

Rannsókn á framlengdri breytilegri skömmtnun fidaxómísins (EXTEND)

EXTEND var slembiröðuð, opin rannsókn, þar sem fidaxómísín með framlengdri breytilegri skömmtnun var borið saman við vancomycín til inntöku. Aðalendapunktur var viðvarandi klínískur bati 30 dögum eftir lok meðferðar (dagur 55 fyrir fidaxómísín, dagur 40 fyrir vancomycín). Tíðni viðvarandi klíníks bata 30 dögum eftir lok meðferðar var marktækt hærri hjá þeim sem fengu fidaxómísín en hjá þeim sem fengu vancomycín (sjá töflu 4).

Tafla 4: Niðurstöður EXTEND-rannsóknarinnar

Breytt meðferðarþýði (mITT)	Fidaxómísín (200 mg tvisvar á dag í 5 daga, síðan 200 mg annan hvern dag)	Vancomycín (125 mg fjórum sinnum á dag í 10 daga)	95% öryggismörk*
Klínískur bati 30 dögum eftir lok meðferðar	70,1% (124/177 sjúklingum)	59,2% (106/179 sjúklingum)	(1,0; 20,7)

*fyrir mun á meðferðum

Lýsing á sjúklingaþýði í rannsókn á framlengdri breytilegri skömmtnun fidaxómísins (extended-pulse)

Rannsóknin var gerð hjá fullorðnum sjúklingum, 60 ára og eldri. Miðgildi aldurs sjúklinga var 75 ár. 72% (257/356) höfðu fengið önnur sýklalyf á síðustu 90 dögum. 36,5% voru með alvarlega sýkingu.

Börn

Öryggi og verkun fidaxómísins hjá börnum frá fæðingu að 18 ára aldri var rannsökuð í fjölsetra, rannsakendablindri, slembaðri, samhliða hóprannsókn þar sem 148 sjúklingum var slembað til þess að fá annaðhvort fidaxómísín eða vancomycín í hlutföllunum 2:1. Alls var 30, 49, 40 og 29 sjúklingum slembað í aldurshópunum frá fæðingu til < 2 ára, 2 til < 6 ára, 6 til < 12 ára og 12 til < 18 ára, tilgreint í sömu röð. Staðfest klínísk svörun 2 dögum eftir að meðferð lauk var svipuð í fidaxómísín og vancomycín hópnum (77,6% sbr. 70,5% með punktmismun (point difference) 7,5% og 95% CI fyrir mismuninn [-7,4%, 23,9%]). Tíðni endurkomu 30 dögum eftir lok meðferðar var tölulega lægri fyrir fidaxómísín (11,8% sbr. 29,0%) en munurinn á tíðninni er ekki tölfræðilega marktækur (punktmismunur var -15,8% og 95% CI fyrir mismuninn [-34,5%, 0,5%]). Öryggi beggja meðferða var svipað.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Aðgengi hjá mönnum er ekki þekkt. Eftir gjöf fidaxómísins filmuhúðaðra taflna hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum er $C_{\max}$ u.þ.b. 9,88 ng/ml og AUC_{0-4} er 69,5 ng-klst./ml eftir gjöf 200 mg af fidaxómísíni, með $T_{\max}$ 1,75 klst. Hjá sjúklingum með *C. difficile* sýkingu hefur meðalhámarksþéttni fidaxómísins í plasma og aðalumbrotsefnis þess, OP-1118, tilhneigingu til að vera 2-falt til 6-falt hærri en hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Upphleðsla fidaxómísins og OP-1118 eftir gjöf 200 mg af fidaxómísíni á 12 klst. fresti í 10 daga var mjög takmörkuð.

$C_{\max}$ í plasma fyrir fidaxómísín og OP-1118 var 22% og 33% lægri eftir fituríka máltíð samanborið við eftir föstu, en útsetning (AUC_{0-4}) var sambærileg.

Fídaxómísín og umbrotsefnið OP-1118 eru hvarfefni P-gp.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að fídaxómísín og umbrotsefni þess, OP-1118, eru hemlar flutningspróteinanna BCRP, MRP2 og OATP2B1, en reyndust ekki hvarfefni. Við klíníska notkun hefur fídaxómísín engin klínískt marktæk áhrif á útsetningu rosuvastatíns, sem er hvarfefni OATP2B1 og BCRP (sjá kafla 4.5). Klínískt gildi MRP2 hömlunar er sem stendur ekki þekkt.

Dreifing

Dreifingarrúmmál í mönnum er óþekkt, vegna mjög lítils frásogs fídaxómísíns.

Umbrot

Ekki hefur verið gerð ítarleg greining á umbrotsefnum í plasma, vegna lítils almenns frásogs fídaxómísíns. Aðalumbrotsefnið; OP-1118, myndast með vatnsrofi ísóbútýríl esters. Rannsóknir á umbrotum *in vitro* sýna að myndun OP-1118 er ekki háð CYP450 ensínum. Þetta umbrotsefni sýnir einnig virkni gegn örverum (sjá kafla 5.1).

Fídaxómísín virkjar ekki né hamlar CYP450 ensínum *in vitro*.

Brotthvarf

Eftir stakan 200 mg skammt af fídaxómísíni, endurheimtist stærsti hluti (meira en 92%) í hægðum sem fídaxómísín eða umbrotsefni þess, OP-1118 (66%). Aðalbrotthvarfsleiðir þess fídaxómísíns sem frásogast út í blóðið hafa ekki verið skilgreindar. Brotthvarf með þvagi er óverulegt (< 1%). Aðeins lítið magn af OP-1118 og ekkert fídaxómísín var mælanlegt í þvagi hjá mönnum. Helmingunartími fídaxómísíns er u.þ.b. 8-10 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Eftir gjöf mixtúrukymis, dreifu, var meðalplasmaþéttni (staðalfrávik) hjá börnum frá fæðingu að 18 ára aldri 34,60 (57,79) ng/ml og 102,38 (245,19) ng/ml fyrir fídaxómísín og megin umbrotsefnið OP-1118, tilgreint í sömu röð, 1 til 5 klst. eftir lyfjagjöf.

Aldraðir

Plasmaþéttni virðist vera hærri hjá öldruðum (aldur ≥ 65 ár). Fídaxómísín og OP-1118 þéttni var u.þ.b. 2 sinnum hærri hjá sjúklingum ≥ 65 ára, samanborið við sjúklinga sem voru < 65 ára. Þessi munur er ekki talinn klínískt mikilvægur.

Bólgujúkdómur í þörmum

Upplýsingar úr opinni einarma rannsókn hjá fullorðnum sjúklingum með *C. difficile* sýkingu sem einnig eru með bólgujúkdóm í þörmum þar sem lyfið var notað í töfluformi benda ekki til að stórvægilegur munur sé á plasmaþéttni fídaxómísíns eða aðalumbrotsefnis þess OP-1118 hjá sjúklingum með bólgujúkdóm í þörmum samanborið við sjúklinga sem eru ekki með bólgujúkdóm í þörmum í öðrum rannsóknum. Hámarksþéttni fídaxómísíns og OP-1118 í plasma hjá sjúklingum með *C. difficile* sýkingu sem eru einnig með bólgujúkdóm í þörmum var innan sömu marka og hjá sjúklingum með *C. difficile* sýkingu sem eru ekki með bólgujúkdóm í þörmum.

Skert lifrarstarfsemi

Í 3. stigs rannsóknum þar sem lyfið var notað í töfluformi sýndu takmarkaðar upplýsingar um fullorðna sjúklinga með sögu um langvinna skorpulífur, að miðgildi plasmaþéttni fídaxómísíns og OP-1118 geti verið u.þ.b. 2-falt og 3-falt herra, talið í sömu röð, en hjá sjúklingum sem eru ekki með skorpulífur.

Skert nýrnastarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar frá fullorðnum sjúklingum þar sem lyfið var notað í töfluformi gefa til kynna að það sé ekki neinn meiri háttar munur á plasmaþéttni fídaxómísíns eða OP-1118 milli

sjúklinga með nýrnabilun (kreatínínúthreinsun < 50 ml/mín.) samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun ≥ 50 ml/mín.).

Kyn, þyngd og kynþáttur

Takmarkaðar upplýsingar gefa til kynna að kyn, kynstofn og þyngd hafi ekki meiri háttar áhrif á plasmabéttni fíðaxómísins eða OP-1118.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni og eiturverkunum á æxlun.

Viðmiðunarþættir varðandi æxlun og frjósemi sýndu ekki tölfræðilega marktækan mun hjá rottum sem meðhöndlaðar voru með fíðaxómísíni í skömmtum sem voru allt að 6,3 mg/kg/dag (í bláæð).

Eiturverkun sást ekki á markliffærum hjá ungum dýrum og engar mikilvægar mögulegar hættur hafa komið fram í forklínískum rannsóknum sem gætu skipt máli fyrir börn.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Örkristallaður sellulósi
Natríumsterkjuglýcolat
Xanthan gúmmí
Sítrónusýra
Natríumsítrat
Natríumbensóat (E211)
Súkralósi
Blandað berjabragð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Blönduð dreifan er stöðug í 27 sólarhringa í kæli (2°C – 8°C).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Ekki þarf að geyma lyfið við sérstök hitaskilyrði.
Fyrir geymsluskilyrði eftir blöndun, sjá kafla 6.3.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

Gulbrúnt glas úr gleri með polýprópýlen barnaöryggislöki í álpoka sem inniheldur 7,7 g af mixtúrukyni, dreifu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

DIFICLIR mixtúrukynni, dreifa skal vera blönduð af lyfjafræðingi eða öðrum heilbrigðisstarfsmanni áður en hún er gefin sjúklingi. Sjúklingar eða umönnunaraðilar eiga ekki að útbúa mixtúruna heima hjá sér.

Leiðbeiningar um blöndun:

1. Hristið glasið til þess að tryggja að kynnið sé laust og að engin kekkjamyndun á kynni hafi átt sér stað.
2. Mælið 105 ml af hreinsuðu vatni og bætið því í glasið. Athugið að ekki hefur enn verið sýnt fram á stöðugleika fíðaxómísín kynnis í sóðavatni, kranavatni eða öðrum vökvum.
3. Lokið glasinu og hristið kröftuglega í að minnsta kosti 1 mínútu.
4. Staðfestið að vökvinn innihaldi ekki kekkjað kynni í botni glassins eða kekki. Ef kekkjað kynni eða kekkir sjást skal hrista glasið kröftuglega aftur í að minnsta kosti 1 mínútu.
5. Látið glasið standa í 1 mínútu.
6. Staðfestið að dreifan sé einsleit.
7. Skrifðið fyrningardagsetningu blönduðu dreifunnar á miðann á glasinu (geymsluþol blandaðrar dreifu eru 27 dagar).
8. Geymið glasið í kæli (2°C-8°C) fyrir notkun og á meðan henni stendur.
9. Veljið viðeigandi munngjafarsprautu og millistykki á glasið sem hentar fyrir gjöf á lyfjavökva til þess að mæla réttan skammt.

Eftir blöndun, er dreifan (110 ml) hvít eða gulhvít á litinn.

Heilbrigðisstarfsmaður skal velja viðeigandi munngjafarsprautu og millistykki fyrir skömmtun lyfjalausna sem eru fáanleg á markaði svo að sjúklingurinn eða umönnunaraðili geti mælt réttan skammt. Millistykkið þarf að henta fyrir notkun með munngjafarsprautunni sem hefur verið valin og passa við stærð stútsins, t.d. millistykki sem þrýst er á glasið (27 mm) eða alhliða millistykki.

Ef fíðaxómísín meðferð er hafin á sjúkrahúsi og sjúklingurinn er útskrifaður áður en meðferðinni lýkur, skal útvega sjúklingnum mixtúru og viðeigandi munngjafarsprautu og millistykki. Sjúklingar og umönnunaraðilar eiga ekki að útbúa mixtúruna heima hjá sér.

Í töflunni hér fyrir neðan má sjá ráðlagða stærð munngjafarsprautu til þess að mæla skammt mixtúrunnar.

Tafla 5: Tillaga að stærð munngjafarsprautu fyrir nákvæma skömmtun

Ávísað skammtarúmmál	Ráðlögð stærð munngjafarsprautu
1 ml	1 ml munngjafarsprauta
2 – 5 ml	5 ml munngjafarsprauta

Ef mögulegt er, ætti kvörðun sem samsvarar þeim skammti sem á að nota (samkvæmt skammtatöflunni í kafla 4.2) að vera merkt eða auðkennd á munngjafarsprautunni.

Lyfjagjöf í gegnum næringarslöngu í meltingarveg:

Ef gefa á lyfið með því að nota næringarslöngu í meltingarveg, skal heilbrigðisstarfsmaður velja viðeigandi slöngu sem er fáanleg á markaði. Sýnt hefur verið fram á að næringarslängur í meltingarveg sem eru gerðar úr pólývínýlklóríði (PVC) og pólýúrethani (PUR) eru samrýmanlegar mixtúrunni. Í töflunni hér fyrir neðan er að finna ráðleggingar varðandi stærðir næringarslangna í meltingarveg og skolrúmmál með vatni.

Tafla 6: Ráðlögð stærð næringarslöngu í meltingarveg og skolrúmmál

Ráðlögð slöngustærð (þvermál)	Ráðlagt skolrúmmál*
4 Fr	að minnsta kosti 1 ml
5 Fr	að minnsta kosti 2 ml
6 – 7 Fr	að minnsta kosti 3 ml
8 Fr	að minnsta kosti 4 ml

* Byggt á 120 cm slöngum

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Str. 80
79618 Rheinfelden
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/733/005

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 5. desember 2011
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. ágúst 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

DIFICLIR filmuhúðaðar töflur

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Str. 80
79618 Rheinfelden
Þýskaland

DIFICLIR mixtúrukyrni, dreifa

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Þýskaland

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA****1. HEITI LYFS**

DIFICLIR 200 mg filmhúðaðar töflur
fidaxómísín

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 200 mg af fidaxómísíni.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

100 x 1 filmhúðuð tafla.
20 x 1 filmhúðuð tafla.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Str. 80
79618 Rheinfelden
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/733/003 100 x 1 filmuhúðuð tafla
EU/1/11/733/004 20 x 1 filmuhúðuð tafla

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

dificilir 200 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI
--

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUR
--

1. HEITI LYFS

DIFICLIR 200 mg filmhúðaðar töflur
fidaxómísín

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Tillotts

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

DIFICLIR 40 mg/ml mixtúrukymi, dreifa
fidaxómísín

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af blandaðri dreifu inniheldur 40 mg fidaxómísíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríumbenzóat (E211). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúrukymi, dreifa

1 glas inniheldur 7,7 g af kymi eða 110 ml af mixtúru, dreifu eftir blöndun

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku eftir blöndun.

Hristið vel fyrir notkun.

Notið munngjafarprautuna og millistykkið sem lyfjafræðingur eða heilbrigðisstarfsmaður hefur útvegað þér.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Blandaða dreifu má geyma í 27 daga.

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Blönduð dreifa: geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Str. 80
79618 Rheinfelden
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/733/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

difclir 40 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

POKI OG GLAS

1. HEITI LYFS

DIFICLIR 40 mg/ml mixtúrukymi, dreifa
fidaxómísín

2. VIRK(T) EFNI

1 ml af blandaðri dreifu inniheldur 40 mg fidaxómísíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur natríumbenzóat (E211). Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mixtúrukymi, dreifa

1 glas inniheldur 7,7 g af kymi eða 110 ml af mixtúru, dreifu eftir blöndun

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku eftir blöndun.

Hristið vel fyrir notkun.

Notið munngjafarsprautuna og millistykkið sem lyfjafræðingur eða heilbrigðisstarfsmaður hefur útvegað þér.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

Blandaða dreifu má geyma í 27 daga.

Fyrningardagsetning blandaðrar dreifu:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Blönduð dreifa: geymið í kæli.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Tillotts

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/11/733/005

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

DIFICLIR 200 mg filmuhúðaðar töflur fidaxómísín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um DIFICLIR og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota DIFICLIR
3. Hvernig nota á DIFICLIR
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á DIFICLIR
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um DIFICLIR og við hverju það er notað

DIFICLIR er sýklalyf sem inniheldur virka efnið fidaxómísín.

DIFICLIR filmuhúðaðar töflur eru notaðar handa fullorðnum, unglingum og börnum sem vega að minnsta kosti 12,5 kg til að meðhöndla sýkingar í slímhúð ristilsins af völdum ákveðinnar bakteríu sem kallast *Clostridioides difficile*. Þessi alvarlegi sjúkdómur getur valdið sársaukafullum, slæmum niðurgangi. DIFICLIR drepur bakteríurnar sem valda sýkingunni og stuðlar að því að draga úr niðurgangi í tengslum við hana.

2. Áður en byrjað er að nota DIFICLIR

Ekki má nota DIFICLIR:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir fidaxómísíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en DIFICLIR er notað.

Ef þú telur að þú sért mögulega með alvarleg ofnæmisviðbrögð eins og öndunarerfiðleika (mæði), þrota í andliti eða hálsi (ofnæmisbjúgur), svæsin útbrot, svæsin kláða eða svæsin ofsakláða, skalt þú tafarlaust hætta töku DIFICLIR og leita læknisfræðilegs álits hjá læknum, lyfjafræðingi eða á bráðamóttöku næsta spítala (sjá kafla 4).

Ef þú ert með ofnæmi fyrir makrólíðum (flokkur sýklalyfja) skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú byrjar að nota lyfið. Læknirinn mun segja þér hvort lyfið henti þér.

Ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú byrjar að nota lyfið. Læknirinn mun segja þér hvort lyfið henti þér.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um notkun fíðaxómísins í alvarlegum tilfellum sjúkdómsins (t.d. sýndarhimnuristilbólgu). Læknirinn þinn veit hvort sjúkdómurinn, sem þú ert með, flokkast undir alvarleg tilfelli og mun segja þér hvort þetta lyf henti þér.

Börn og unglingar

Þetta lyf má ekki gefa börnum sem vega minna en 12,5 kg vegna þess að þessi börn þurfa minnkaðan skammt. Fyrir viðeigandi skömmtun handa þessum sjúklingum er hægt að nota DIFICLIR mixtúrukynni, lausn.

Notkun annarra lyfja samhliða DIFICLIR

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Önnur lyf sem þú tekur geta haft áhrif á magn DIFICLIR í blóði, og einnig getur taka DIFICLIR haft áhrif á magn annarra lyfja í blóði. Dæmi um slík lyf eru:

- ciklósporín (lyf sem er notað til að bæla ónæmisviðbrögð líkamans og er notað t.d. eftir líffæra- eða beinmergsígræðslu, við psoriasis eða exemi eða við iktsýki eða nýrungaheilkenni)
- ketókónazól (lyf sem er notað við sveppasýkingum)
- erýtrómýsín (lyf sem notað er við sýkingum í eyra, nefi, hálsi, brjóstholi og húð)
- klarítrómýsín (lyf sem er notað við sýkingum í brjóstholi, hálsi og ennis- og kinnholum, húð og vefjum og *Helicobacter pylori* sýkingum sem tengjast magasári eða skeifugarnarsári)
- verapamíl (lyf sem notað er við háum blóðþrýstingi og til að koma í veg fyrir brjóstverkjaköst eða notað eftir hjartadrep til að koma í veg fyrir annað hjartadrep)
- drónedarón og amíódarón (lyf við hjartsláttartruflunum)
- dabígastran etexílat (lyf sem er notað til að koma í veg fyrir að blóðtappi myndist eftir mjaðma- eða hnjálíðskiptaaðgerðir)

Þú mátt ekki nota DIFICLIR samhliða þessum lyfjum, nema læknirinn ráðleggi þér að gera það. Ef þú ert að nota eitthvert þessara lyfja skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú byrjar að taka lyfið.

Meðganga og brjóstgjöf

Þú mátt ekki nota DIFICLIR ef þú ert þunguð, nema læknirinn ráðleggi þér að gera það.

Það er vegna þess að ekki er vitað hvort fíðaxómísín geti skaðað barnið.

Við meðgöngu eða grun um þungun skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort fíðaxómísín skilst út í brjóstamjólk en ekki er búist við að svo sé. Ef þú ert með barn á brjósti skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið að DIFICLIR hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

DIFICLIR inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á DIFICLIR

Notið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga sem vega að minnsta kosti 12,5 kg er ein tafla (200 mg) tvisvar sinnum á sólarhring (ein tafla á 12 klst. fresti) í 10 sólarhringa (sjá töflu 1 hér fyrir neðan).

Hugsanlegt er að læknirinn hafi mælt fyrir um aðra skömmtun. Önnur ráðlögð skömmtun er að taka lyfið tvisvar á dag á dögum 1-5. Ekki á að taka töflu á degi 6, en síðan á að taka töflu einu sinni á dag annan hvem dag á dögum 7-25 (sjá einnig töflu 2 hér fyrir neðan).

Tafla 1 – Venjuleg skömmtun

DAGUR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Morgunn	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Kvöld	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

Tafla 2 – Önnur ráðlögð skömmtun

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

200 mg Difíclir 200 mg filmhúðuð tafla
 - Engin tafla

Gleyptu töflurnar í heilu lagi með glasi af vatni. Þú getur tekið DIFICLIR fyrir, með eða eftir máltíð.

Nota skal DIFICLIR mixtúrukymi, dreifu fyrir sjúklinga sem vega minna en 12,5 kg. Þetta lyfjaform (mixtúra, dreifa) getur einnig verið hentugra fyrir sjúklinga sem vega meira en 12,5 kg, fáðu upplýsingar hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ef tekinn er stærri skammtur af DIFICLIR en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið fleiri töflur en ráðgert var, skal ræða við læknum. Hafðu pakkinguna meðferðis til þess að lækinn viti hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka DIFICLIR

Taktu töfluna um leið og þú manst eftir því, nema ef kominn er tími til að taka næsta skammt. Í því tilfelli skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymist hefur að taka.

Ef hætt er að taka DIFICLIR

Ekki hætta að taka DIFICLIR nema lækinn hafi ráðlagt þér það.

Haltu áfram að taka lyfið þar til þú hefur lokið meðferðinni, jafnvel þótt þér líði betur.

Ef þú hættir að taka lyfið of snemma getur sýkingin komið aftur.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð geta átt sér stað, eins og öndunarerfiðleikar (mæði), þroti í andliti eða hálsi (ofnæmisbjúgur), alvarleg útbrot eða mikill kláði (sjá kafla 2). Ef slík viðbrögð koma fram, skal hætta töku DIFICLIR og leita tafarlaust læknisfræðilegs álits hjá læknum, lyfjafræðingi eða á bráðamóttöku næsta spítala.

Algengustu aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum), eru:

- ógleði
- uppköst
- hægðatregða.

Aðrar mögulegar aukaverkanir eru eftirfarandi:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- minnkuð matarlyst

- sundl, höfuðverkur
- munnþurrkur, breytt bragðskyn (bragðskynstruflun)
- uppþemba, vindgangur
- útbrot og kláði

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnun)

- þroti í andliti og hálsi (ofnæmisbjúgur) og öndunarerfiðleikar (mæði)

Viðbótaraukaverkanir hjá börnum og unglingum

- ofsakláði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á DIFICLIR

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

DIFICLIR inniheldur

- Virka innihaldsefnið er fidaxómísín. Hver tafla filmuhúðuð inniheldur 200 mg af fidaxómísíni.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: örkristallaður sellulósi, forhleypt sterkja, hýdroxýprópýlsellulósi, bútýlerað hýdroxýtólúen, natríumsterkjuglýkólat og magnesíumsterat.
Töfluhúð: pólývínýlalkóhól, títantvíoxíð (E171), talkúm, pólýetýlenglýkól og lesítín (soja).

Lýsing á útliti DIFICLIR og pakkingastærðir

DIFICLIR 200 mg filmuhúðaðar töflur eru hylkisлага töflur, hvítar eða beinhvítar á lit, merktar „FDX“ á annarri hliðinni og „200“ á hinna hliðinni.

DIFICLIR er fáanlegt í:

100 x 1 filmuhúðaðar töflur í ál/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.
20 x 1 filmuhúðaðar töflur í ál/ál rifgötuðum stakskammtaþynnum.

DIFICLIR er einnig fáanlegt sem mixtúrukyni, dreifa.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Str. 80
79618 Rheinfelden
Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

DIFICLIR 40 mg/ml mixtúrukyrni, dreifa fíðaxómísín

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um DIFICLIR og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota DIFICLIR
3. Hvernig nota á DIFICLIR
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á DIFICLIR
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um DIFICLIR og við hverju það er notað

DIFICLIR er sýklalyf sem inniheldur virka efnið fíðaxómísín.

DIFICLIR mixtúra, dreifa er notuð handa fullorðnum, unglingum og börnum frá fæðingu og að 18 ára aldri til að meðhöndla sýkingar í slímhúð ristilsins af völdum ákveðinnar bakteríu sem kallast *Clostridioides difficile*. Þessi alvarlegi sjúkdómur getur valdið sársaukafullum, slæmum niðurgangi. DIFICLIR drepur bakteríurnar sem valda sýkingunni og stuðlar að því að draga úr niðurgangi í tengslum við hana.

2. Áður en byrjað er að nota DIFICLIR

Ekki má nota DIFICLIR:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir fíðaxómísíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en DIFICLIR er notað.

Ef þú telur að þú sért mögulega með alvarleg ofnæmisviðbrögð eins og öndunarerfiðleika (mæði), þrota í andliti eða hálsi (ofnæmisbjúgur), svæsin útbrot, svæsin kláða eða svæsin ofsakláða, skalt þú tafarlaust hætta töku DIFICLIR og leita læknisfræðilegs álits hjá læknum, lyfjafræðingi eða á bráðamóttöku næsta spítala (sjá kafla 4).

Ef þú ert með ofnæmi fyrir makrólíðum (flokkur sýklalyfja) skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú byrjar að nota lyfið. Læknirinn mun segja þér hvort lyfið henti þér.

Ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú byrjar að nota lyfið. Læknirinn mun segja þér hvort lyfið henti þér.

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrir hendi um notkun fíðaxómísins í alvarlegum tilfellum sjúkdómsins (t.d. sýndarhimnuristilbólgu). Læknirinn þinn veit hvort sjúkdómurinn, sem þú ert með, flokkast undir alvarleg tilfelli og mun segja þér hvort þetta lyf henti þér.

Notkun annarra lyfja samhliða DIFICLIR

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Önnur lyf sem þú tekur geta haft áhrif á magn DIFICLIR í blóði, og einnig getur taka DIFICLIR haft áhrif á magn annarra lyfja í blóði. Dæmi um slík lyf eru:

- ciklósporín (lyf sem er notað til að bæla ónæmisviðbrögð líkamans og er notað t.d. eftir líffæra- eða beinmergsígræðslu, við psoriasis eða exemi eða við iktsýki eða nýrungaheilkenni)
- ketókónazól (lyf sem er notað við sveppasýkingum)
- erytrómýsín (lyf sem er notað er við sýkingum í eyra, nefi, hálsi, brjóstholi og húð)
- klaritromýsín (lyf sem er notað við sýkingum í brjóstholi, hálsi og ennis- og kinnholum, húð og vefjum og *Helicobacter pylori* sýkingum sem tengjast magasári eða skeifugarnarsári)
- verapamíl (lyf sem notað er við háum blóðþrýstingi og til að koma í veg fyrir brjóstverkjaköst eða notað eftir hjartadrep til að koma í veg fyrir annað hjartadrep)
- drónedarón og amíóðarón (lyf við hjartsláttartruflunum)
- dabígafran etexílat (lyf sem er notað til að koma í veg fyrir að blóðtappi myndist eftir mjaðma- eða hnjálðskiptaaðgerðir)

Þú mátt ekki nota DIFICLIR samhliða þessum lyfjum, nema læknirinn ráðleggi þér að gera það. Ef þú ert að nota eitthvert þessara lyfja skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú byrjar að taka lyfið.

Meðganga og brjóstgjöf

Þú mátt ekki nota DIFICLIR ef þú ert þunguð, nema læknirinn ráðleggi þér að gera það.

Það er vegna þess að ekki er vitað hvort fíðaxómísín geti skaðað barnið.

Við meðgöngu eða grun um þungun skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er vitað hvort fíðaxómísín skilst út í brjóstamjólk en ekki er búist við að svo sé. Ef þú ert með barn á brjósti skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Akstur og notkun véla

Ekki er talið að DIFICLIR hafi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

DIFICLIR inniheldur natríumbensóat (E211)

Lyfið inniheldur 2,5 mg af natríumbensóati (E 211) í hverjum ml af mixtúru, dreifu. Natríumbensóat (E 211) getur aukið gulu (gulnun húðar og augna) hjá nýfæddum börnum (allt að 4 vikna gömul).

DIFICLIR inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á DIFICLIR

Notið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Læknirinn mun ákveða skammtinn út frá þyngd þinni.

Venjulegur skammtur fyrir sjúklinga sem vega að minnsta kosti 12,5 kg er 200 mg (5 ml mixtúra, dreifa) tvisvar sinnum á sólarhring (einu sinni á 12 klst. fresti) í 10 sólarhringa (sjá töflu 1 hér fyrir neðan).

Hugsanlegt er að læknirinn hafi mælt fyrir um aðra skömmtun. Önnur ráðlögð skömmtun er að taka lyfið tvisvar á dag á dögum 1-5. Ekki á að taka skammt á degi 6, en síðan á að taka skammt einu sinni

á dag annan hvern dag á dögum 7-25 (sjá einnig töflu 2 hér fyrir neðan).

Tafla 1 – Venjuleg skömmtun

DAGUR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Morgunn	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
Kvöld	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

Tafla 2 – Önnur ráðlögð skömmtun

DAGUR	1	2	3	4	5					
Morgunn	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
Kvöld	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
DAGUR	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml
DAGUR	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 mixtúrukyrni, dreifa
- Ekkert lyf

Annað lyfjaform (töflur) gæti verið hentugra fyrir fullorðna og eldri börn (t.d. unglinga), fãðu upplýsingar hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagðir skammtar fyrir börn eftir líkamsþyngd eru:

Þyngdarábil sjúklings	Mg í skammti (á 12 klst. fresti)	Rúmmál fíðaxómísín mixtúru, dreifu (á 12 klst. fresti)
< 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

Þú getur tekið DIFICLIR fyrir, með eða eftir máltíð.

Hvernig nota á DIFICLIR með munngjafarsprautu.

Lyfjafræðingur eða heilbrigðisstarfsmaður mun útbúa DIFICLIR mixtúruna áður en þú færð hana afhenta. Ef þú færð ekki lyfið afhent sem dreifu, skaltu hafa samband við lyfjafræðing eða heilbrigðisstarfsmann.

Leiðbeiningar um notkun:

Notaðu munngjafarsprautuna og millistykkið sem lyfjafræðingur eða heilbrigðisstarfsmaður hefur útvegað þér til þess að tryggja það að þú mælir rétt magn. Vinsamlegast hafðu samband við lyfjafræðing eða heilbrigðisstarfsmann ef þér hefur ekki verið útvegað munngjafarsprautu og millistykki.

Lyfjafræðingur mun leiðbeina þér hvernig þú átt að mæla lyfið með því að nota munngjafarsprautuna. Vinsamlegast lestu leiðbeiningarnar hér á eftir áður en þú notar DIFICLIR dreifuna.

1. Taktu glasið úr ísskápnum 15 mínútum fyrir lyfjagjöf.
2. Eftir 15 mínútur, skal hrista glasið varlega 10 sinnum og leyfa því síðan að standa í 1 mínútu.
3. Gakktu úr skugga um að vökvinn sé fíngerður og ekki kekkjóttur (þ.e. einsleitur).
4. Taktu tappann af og festu millistykkið á glasið samkvæmt leiðbeiningum frá lyfjafræðingi eða heilbrigðisstarfsmanni.
5. Settu endann á munngjafarsprautunni inn í millistykkið þannig að hún sé tryggilega fest.

6. Hvolfdú glasinu þrisvar sinnum og snúðu svo glasinu á hvolf þannig að sprautan sé fyrir neðan glasið.
7. Dragðu stimpilinn á munngjafarsprautunni út til þess að draga upp það magn sem lækinn hefur ávísað úr viðsnúnu glasinu.
8. Snúðu glasinu í upprétta stöðu og hafðu sprautuna á sínum stað, passaðu að stimpillinn hreyfist ekki. Taktu sprautuna varlega úr millistykkinu og gakktu úr skugga um að viðeigandi skammtur hafi verið mældur.
9. Gefðu mixtúruna rólega beint í munn sjúklingsins þangað til búið er að gefa alla lyfjalausnina.
10. Ef þú hefur fengið millistykki sem er þrýst ofan á glasið, skaltu skilja millistykkið eftir í stútnum eða fylgja leiðbeiningunum sem þú hefur fengið frá lyfjafræðingnum eða heilbrigðisstarfsmanni.
11. Eftir lyfjagjöfina skal geyma eftirstöðvar dreifunnar í ísskáp.
12. Svo hægt sé að nota munngjafarsprautuna aftur, skaltu skola sprautuna með heitu drykkjarvatni (að lágmarki þrisvar sinnum) eða þangað til tært vatn kemur úr sprautunni. Þerraðu ytra yfirborð og innra yfirborð eins mikið og hægt er. Láttu hana þorna fyrir frekari notkun.

Ef þú byrjaðir að nota lyfið á sjúkrahúsi mun lyfjafræðingur eða heilbrigðisstarfsmaður útvega þér dreifu, munngjafarsprautu og millistykki þegar þú útskrifast.

Ef tekinn er stærri skammtur af DIFICLIR en mælt er fyrir um

Ef þú hefur tekið meira af mixtúru en ráðgert var, skal ræða við lækinn. Hafðu pakkinguna meðferðis til þess að lækinn viti hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka DIFICLIR

Taktu mixtúruna um leið og þú manst eftir því, nema ef kominn er tími til að taka næsta skammt. Í því tilfelli skaltu sleppa skammtinum sem gleymdist. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka DIFICLIR

Ekki hætta að taka DIFICLIR nema lækinn hafi ráðlagt þér það.

Haltu áfram að taka lyfið þar til þú hefur lokið meðferðinni, jafnvel þótt þér líði betur.

Ef þú hættir að taka lyfið of snemma getur sýkingin komið aftur.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarleg ofnæmisviðbrögð geta átt sér stað, eins og öndunarerfiðleikar (mæði), þroti í andliti eða hálsi (ofnæmisjúgur), alvarleg útbrot eða mikill kláði (sjá kafla 2). Ef slík viðbrögð koma fram, skal hætta töku DIFICLIR og leita tafarlaust læknisfræðilegs álits hjá lækni, lyfjafræðingi eða á bráðamóttöku næsta spítala.

Algengustu aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum), eru:

- ógleði
- uppköst
- hægðatregða.

Aðrar mögulegar aukaverkanir eru eftirfarandi:

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- minnkuð matarlyst
- sundl, höfuðverkur
- munnþurrkur, breytt bragðskyn (bragðskynstruflun)
- uppþemba, vindgangur
- útbrot og kláði

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnun)

– þroti í andliti og hálsi (ofnæmisbjúgur) og öndunarerfiðleikar (mæði)

Viðbótaraukaverkanir hjá börnum og unglingum

- ofsakláði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á DIFICLIR

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Þú færð DIFICLIR sem dreifu sem geymist í allt að 27 sólarhringa. Geymið í kæli (2°C – 8°C). Ekki skal nota dreifuna eftir fyrningardagsetningu sem er búið að skrifa á merkimiða glassins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

DIFICLIR inniheldur

- Virka innihaldsefnið er fíðaxómísín.
- Önnur innihaldsefni eru: örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat, xanthan gúmmí, sítrónusýra, natríumsítrat, natríumbensóat (sjá kafla 2), súkralósi og blandað berjabragð.

Lýsing á útliti DIFICLIR og pakkningastærðir

DIFICLIR er í gulbrúnu glasi með hvítu eða gulhvítu kyrni fyrir mixtúru, dreifu. Lyfjafræðingurinn eða heilbrigðisstarfsmaður mun afhenda þér DIFICLIR sem dreifu sem verður hvít eða gulhvít á litinn. Pakkningin inniheldur ekki munngjafarsprautu og millistykki til notkunar með lyfinu. Lyfjafræðingur eða annar heilbrigðisstarfsmaður mun útvega þér þessa hluti.

DIFICLIR er einnig fáanlegt sem filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Str. 80
79618 Rheinfelden
Þýskaland

Framleiðandi

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Þýskaland

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Leiðbeiningar um blöndun:

1. Hristið glasið til þess að tryggja að kyрниð sé laust og að engin kekkjamyndun á kyрни hafi átt sér stað.
2. Mælið 105 ml af hreinsuðu vatni og bætið því í glasið. Athugið að ekki hefur enn verið sýnt fram á stöðugleika fíðaxómísín kyرنis í sóðavatni, kranavatni eða öðrum vökvum.
3. Lokið glasinu og hristið kröftuglega í að minnsta kosti 1 mínútu.
4. Gangið úr skugga um að vökvinn innihaldi ekki kekkjað kyрни í botni glassins eða aðra kekki. Ef kekkjað kyрни eða kekki sjást skal hrista glasið kröftuglega aftur í að minnsta kosti 1 mínútu.
5. Látið glasið standa í 1 mínútu.
6. Gangið úr skugga um að dreifan sé einsleit.
7. Skriðið fyrningardagsetningu blönduðu dreifunnar á miðann á glasinu (geymsluþol blandaðrar dreifu eru 27 dagar).
8. Geymið glasið í kæli (2-8°C) fyrir notkun og á meðan henni stendur.
9. Veljið viðeigandi munngjafarsprautu og millistykki á glasið sem hentar fyrir gjöf á lyfjavökva til þess að mæla réttan skammt.

Eftir blöndun, er dreifan (110 ml) hvít eða gulhvít á litinn.

Heilbrigðisstarfsmaður skal velja viðeigandi munngjafarsprautu og millistykki fyrir skömmtun lyfjalausna sem eru fáanleg á markaði svo að sjúklingurinn eða umönnunaraðili geti mælt réttan skammt. Millistykkið þarf að henta fyrir notkun með munngjafarsprautunni sem hefur verið valin og passa við stærð stútsins, t.d. millistykki sem þrýst er á glasið (27 mm) eða alhliða millistykki.

Ef fíðaxómísín meðferð er hafin á sjúkrahúsi og sjúklingurinn er útskrifaður áður en meðferðinni lýkur, skal útvega sjúklingnum mixtúru og viðeigandi munngjafarsprautu og millistykki. Sjúklingar og umönnunaraðilar eiga ekki að útbúa mixtúruna heima hjá sér.

Í töflunni hér fyrir neðan má sjá ráðlagða stærð munngjafarsprautu til þess að mæla skammt mixtúrunnar.

Tillaga að stærð munngjafarsprautu fyrir nákvæma skömmtun

Ávísað skammtarúmmál	Ráðlögð stærð munngjafarsprautu
1 ml	1 ml munngjafarsprauta
2 – 5 ml	5 ml munngjafarsprauta

Ef mögulegt er, ætti kvörðun sem samsvarar þeim skammti sem á að nota (samkvæmt skammtatöflunni í kafla 3) að vera merkt eða auðkennd á munngjafarsprautunni.

Lyfjagjöf í gegnum næringarslöngu í meltingarveg:

Ef gefa á lyfið með því að nota næringarslöngu í meltingarveg, skal heilbrigðisstarfsmaður velja viðeigandi slöngu sem er fáanleg á markaði. Sýnt hefur verið fram á að næringarslöngur í meltingarveg sem eru gerðar úr pólývínýlklóríði (PVC) og pólýúrethani (PUR) eru samrýmanlegar mixtúrunni. Í töflunni hér fyrir neðan er að finna ráðleggingar varðandi stærðir næringarslangna í meltingarveg og skolrúmmál með vatni.

Ráðlögð stærð næringarslöngu í meltingarveg og skolrúmmál

Ráðlögð slöngustærð (þvermál)	Ráðlagt skolrúmmál*
4 Fr	að minnsta kosti 1 ml
5 Fr	að minnsta kosti 2 ml
6 – 7 Fr	að minnsta kosti 3 ml
8 Fr	að minnsta kosti 4 ml

* Byggt á 120 cm slöngum