

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DIFICLIR 200 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg fidaksomicino (*fidaxomicinum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Kapsulės formos 14 mm tabletės, baltos arba balkšvos spalvos, vienoje pusėje pažymėtos „FDX“, kitoje pusėje – „200“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

DIFICLIR plėvele dengtos tabletės skirtos *Clostridioides difficile* infekcijoms (CDI), dar vadinamoms su *C. difficile* susijusiu viduriavimu, suaugusiesiems ir vaikams, kurių kūno svoris yra ne mažesnis nei 12,5 kg gydyti (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antimikrobinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusieji

Standartinis dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 200 mg (viena tabletė), vartojama du kartus per parą (kas 12 valandų) 10 dienų (žr. 5.1 skyrių).

DIFICLIR 40 mg/ml granulės geriamajai suspensijai gali būti vartojamos pacientų, kuriems sunku nuryti tabletes.

Prailginto intervalo dozavimas pulsinėmis dozėmis

Fidaksomicino 200 mg tabletės vartojamos du kartus per parą 1–5-ą dienomis (6-ą dieną tabletė nevartojama), po to vieną kartą per parą kas antrą dieną 7–25-ą dienomis (žr. 5.1 skyrių).

Pamiršus išgerti dozę, praleista dozė turi būti suvartota kiek galima greičiau arba, jei artėja laikas gerti kitą dozę, tabletę reikia visai praleisti.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Manoma, kad dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkštų funkcijos sutrikimas

Manoma, kad dozės koreguoti nereikia. Kadangi nepakanka šios populiacijos klinikinių duomenų, pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkštų funkcijos sutrikimas, fidaksomicino reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Manoma, kad dozės koreguoti nereikia. Kadangi nepakanka šios populiacijos klinikinių duomenų, pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, fidaksomicino reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Vaikams, kurių svoris ne mažesnis nei 12,5 kg rekomenduojama dozė yra 200 mg vartojama du kartus per parą (kas 12 valandų) 10 dienų, vartojant plėvele dengtas tabletes arba granules geriamajai suspensijai.

Pacientams, kurių svoris mažesnis nei 12,5 kg rekomenduojamos mažesnės dozės. Žr. DIFICLIR 40 mg/ml granulių geriamajai suspensijai preparato charakteristikų santrauką.

Vartojimo metodas

DIFICLIR skirtas vartoti per burną.

Plėvele dengtos tabletės turi būti vartojamos nesmulkintos užgeriant vandeniu.

Jas galima vartoti su maistu arba atskirai.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Buvo praneštos padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią angioneurozinę edemą (žr. 4.8 skyrių). Jei gydant fidaksomicinu pasireiškia sunki alerginė reakcija, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti ir imtis atitinkamų priemonių.

Kai kuriems pacientams, kuriems yra padidėjusio jautrumo reakcijų, pranešta apie alergijos atvejus makrolidams. Fidaksomicino reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra nustatyta alergija makrolidams.

Inkštų ir kepenų funkcijos nepakankamumas

Kadangi nepakanka klinikinių duomenų, pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkštų funkcijos sutrikimas arba vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, fidaksomicino reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Pseudomembraninis kolitas, žaibinė ar gyvybei pavojinga CDI

Kadangi nepakanka klinikinių duomenų, pacientams, sergantiems pseudomembraniniu kolitu, žaibine ar gyvybei pavojinga CDI, fidaksomicino reikia vartoti atsargiai.

Vartojimas kartu su P-glikoproteino inhibitoriais

Nerekomenduojama kartu skirti stiprių P glikoproteino inhibitorių, pvz., ciklosporino, ketokonazolo, eritromicino, klaritromicino, verapamilio, dronedarono ir amjodarono (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius). Jei fidaksomicinas paskiriamas kartu su P-glikoproteino inhibitoriais, reikia imtis atsargumo priemonių.

Vaikų populiacija

Klinikiniuose tyimuose fidaksomicinas buvo skirtas tik vienam pediatrišiam pacientui, jaunesniam nei 6 mėnesiai. Todėl jaunesni nei 6 mėnesių pacientai turi būti gydomi atsargiai.

Dėl didelio asimptominės kolonizacijos dažnio, *C. difficile* kolonizacijos ar toksinų tyrimų nerekomenduojama atlikti jaunesniems nei 1 metų vaikams, nebent kūdikiams pasireiškia sunkus viduriavimas ir yra stazės rizikos veiksnių, tokių kaip Hirschsprungo liga, operuota analinio kanalo atrezija ar kitų sunkių peristaltikos sutrikimų. Visada turėtų būti pagalbota apie kitas priežastis ir *C. difficile* enterokolitas turi būti įrodytas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

P-gp inhibitorių poveikis fidaksomicinui

Fidaksomicinas yra P-gp substratas. Kartu skiriant vienkartinę P-gp inhibitoriaus ciklosporino A ir fidaksomicino dozes sveikiems savanoriams, atitinkamai 4 ir 2 kartus padidėjo fidaksomicino C_{max} ir AUC bei atitinkamai 9,5 ir 4 kartus padidėjo pagrindinio veikliojo metabolito OP-1118 C_{max} ir AUC. Nors šio ekspozicijos padidėjimo klinikinė reikšmė nežinoma, kartu skirti stiprių P-gp inhibitorių, pvz., ciklosporino, ketokonazolo, eritromicino, klaritromicino, verapamilio, dronedarono ir amjodarono yra nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Fidaksomicino poveikis P-gp substratams

Fidaksomicinas gali būti silpnas arba vidutinio stiprumo žarnyno P-gp inhibitorius.

Fidaksomicinas (po 200 mg du kartus per parą) turėjo nedidelį, klinikiniu požiūriu nereikšmingą poveikį digoksino ekspozicijai. Tačiau negalima atmesti didesnio P-gp substratų, kuriems būdingas mažesnis biologinis prieinamumas ir didesnis jautrumas žarnyno P-gp slopinimui, pvz., dabigatrano eteksilato, poveikio galimybės.

Fidaksomicino poveikis kitiems pernešėjams

Fidaksomicinas neturi kliniškai reikšmingos įtakos rozuvastatino, pernešėjų OATP2B1 ir KVBAB substrato, ekspozicijai. Kartu vartojant 200 mg fidaksomicino du kartus per parą su vienkartinę 10 mg rozuvastatino doze, sveikiems žmonėms neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos rozuvastatino AUC_{inf} .

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai buvo atlikti tik su suaugusiais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie fidaksomicino vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė. Nėštumo metu fidaksomicino geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar fidaksomicinas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Nors poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nesitikima, kadangi sisteminė fidaksomicino ekspozicija yra nedidelė, pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo fidaksomicinu.

Vaisingumas

Tyrimuose su žiurkėmis fidaksomicinas poveikio vaisingumui neturėjo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

DIFICLIR gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra vėmimas (1,2 %), pykinimas (2,7 %) ir vidurių užkietėjimas (1,2 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

1 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su fidaksomicinu, skiriamu du kartus per parą *C. difficile* infekcijai gydyti, nustatytos mažiausiai dviems pacientams; reakcijos pateikiamos pagal organų sistemų klases.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnos	Nedažnos	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai		bėrimas, niežulys	Padidėjusio jautrumo reakcijos (angioneurozinė edema, dusulys)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		sumažėjęs apetitas	
Nervų sistemos sutrikimai		galvos svaigimas, galvos skausmas, skonio sutrikimas	
Virškinimo trakto sutrikimai	vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas	pilvo pūtimas, dujų kaupimasis, burnos džiūvimas	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Apie padidėjusio jautrumo reakcijas, tokias kaip angioneurozinė edema ir dusulys, buvo pranešta po vaistinio preparato patekimo į rinką (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Fidaksomicino saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas 136 pacientams nuo gimimo iki 18 metų amžiaus. Tikimasi, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra tokie patys kaip ir suaugusiesiems. Greta nepageidaujamų reakcijų, pateiktų 1 lentelėje, buvo pranešta apie du dilgėlinės atvejus.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nebuvo pranešta apie nepageidaujamą reakciją dėl ūminio perdozavimo klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką. Tačiau, negalima atmesti nepageidaujamų reakcijų tikimybės ir rekomenduojama paisyti bendrą atsargumo priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – preparatai nuo viduriavimo, preparatai nuo žarnyno uždegimo ir (arba) infekcijos, antibiotikai, ATC kodas – A07AA12.

Veikimo mechanizmas

Fidaksomicinas yra makrociklinių antibakterinių preparatų klasės antibiotikas. Fidaksomicinas sukelia bakterijas naikinantį poveikį, jis slopina RNR sintezę, vykdomą bakterijų RNR polimerazės. Vaistinis preparatas slopina RNR polimerazę kitoje vietoje nei rifamicinai. Klostridijų RNR polimerazės slopinimas vyksta esant 20 kartų mažesnei koncentracijai nei *E. coli* fermento (1 µM, palyginti su 20 µM), kas iš dalies paaiškina reikšmingą fidaksomicino veiksmingumo specifiškumą. Nustatyta, kad fidaksomicinas slopina *C. difficile* sporų susidarymą *in vitro*.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Fidaksomicinas yra lokaliai veikiantis vaistinis preparatas. Kaip lokaliai veikiančiam vaistiniui preparatui, farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykio nustatyti negalima, tačiau *in vitro* duomenys rodo, kad fidaksomicinui būdingas nuo laiko priklausomas baktericidinis poveikis, o laikas per kurį išsilaiko koncentracija, didesnė už mažiausią slopinančiąją koncentraciją (MSK), gali būti svarbiausias klinikinio veiksmingumo rodmuo.

Stabdos taškai

Fidaksomicinas yra lokaliai veikiantis vaistas, kurio negalima vartoti sisteminėms infekcijoms gydyti; todėl klinikinio stabdos taško nustatymas nėra reikšmingas. Epidemiologinė fidaksomicino ir *C. difficile* ribinė reikšmė, skirianti laukinio tipo populiaciją nuo padermių su įgyto atsparumo savybėmis, yra $\geq 1,0$ mg/l.

Antibakterinis spektras

Fidaksomicinas yra riboto spektro antibiotikas, naikinantis *C. difficile*. Fidaksomicino MSK₉₀ *C. difficile* yra 0,25 mg/l, jo pagrindinio metabolito OP-1118 MIC₉₀ yra 8 mg/l. Gram neigiamos bakterijos natūraliai nėra jautrios fidaksomicinui.

Poveikis žarnyno florai

Tyrimai parodė, kad gydymas fidaksomicinu neveikia *Bacteroides* ar kitų mikroorganizmų, patinkamų sergančiųjų CDI išmatose.

Atsparumo mechanizmas

Pernešamų elementų, kurie galėtų lemti atsparumą fidaksomicinui, nežinoma. Taip pat nebuvo nustatyta kryžminio atsparumo su kitų klasių antibiotikais, įskaitant beta laktaminius, makrolidus, metronidazolą, chinolonus, rifampiną ir vankomiciną. Tam tikros RNR polimerazės mutacijos yra susijusios su sumažėjusiu jautrumu fidaksomicinui.

Klinikinis veiksmingumas suaugusiesiems

Fidaksomicino veiksmingumas buvo vertinamas dviejuose pagrindžiamuosiuose, atsitiktinių imčių, dvigubai akluose 3 fazės tyrimuose (003 ir 004 tyrimai). Fidaksomicinas buvo lyginamas su geriamuoju vankomicinu. Pirminė vertinamoji baigtis buvo klinikinis išgyjimas, įvertintas po 12 dienų.

Abiejuose tyrimuose buvo įrodytas fidaksomicino ne mažesnis (angl. *non-inferiority*) nei vankomicino poveikis (žr. 2 lentelę).

2 lentelė. Tyrimų 003 ir 004 jungtiniai rezultatai

Pagal protokolą (PP)	Fidaksomicinas (po 200 mg 2 k/parą 10 dienų)	Vankomicinas (po 125 mg 4 k/parą 10 dienų)	95 % pasikliautinis intervalas*
Klinikinis išgyjimas	91,9 % (442/481 pacientų)	90,2 % (467/518 pacientų)	(-1,8; 5,3)
Modifikuota ketintų gydyti pacientų populiacija (MITT)	Fidaksomicinas (po 200 mg 2 k/parą)	Vankomicinas (po 125 mg 4 k/parą)	95 % pasikliautinis intervalas*
Klinikinis išgyjimas	87,9 % (474/539 pacientų)	86,2 % (488/566 pacientų)	(-2,3; 5,7)

*gydymo skirtumui

Pasikartojimo dažnis per 30 dienų po gydymo buvo vertinamas kaip antrinė vertinamoji baigtis. Pasikartojimo dažnis (įskaitant atkryčius) vartojant fidaksomicino buvo reikšmingai mažesnis (14,1 % ir 26,0 %, 95 % PI [-16,8 %, -6,8 %]), tačiau šių tyrimų paskirtis nebuvo įrodyti apsaugą nuo pakartotinės infekcijos nauja paderme.

Suaugusiųjų pacientų pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų populiacijos apibūdinimas

Dviejuose pagrindžiamuosiuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo CDI sergantys pacientai, 47,9 % (479 iš 999) pacientų (protokolo populiacija) buvo ≥ 65 metų ir 27,5 % (275 iš 999) pacientų tyrimo laikotarpiu kartu buvo skiriami antibiotikai. Dvidešimt keturi procentai pacientų pradinio įvertinimo metu atitiko bent vieną iš šių trijų kriterijų, taikomų būklės sunkumui nustatyti: kūno temperatūra $> 38,5$ °C, leukocitų skaičius $> 15\,000$ arba kreatinino vertė $\geq 1,5$ mg/dl. Pacientai, sergantys žaibisku kolitu, ir pacientai, kuriems pasireiškia keli CDI epizodai (apibrėžiama kaip daugiau nei vienas ankstesnis epizodas per pastaruosius 3 mėnesius), į tyrimus nebuvo įtraukti.

Prailginto intervalo dozavimo pulsinėmis fidaksomicino dozėmis tyrimas (EXTEND)

EXTEND buvo atsitiktinių imčių atviras tyrimas, kurio metu prailginto intervalo dozavimas pulsinėmis fidaksomicino dozėmis buvo lyginamas su geriamuoju vankomicinu. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo ilgalaikis klinikinis išgyjimas praėjus 30 dienų nuo gydymo pabaigos (55-a diena fidaksomicinui, 40-a diena vankomicinui). Ilgalaikis klinikinis išgyjimas praėjus 30 dienų nuo gydymo pabaigos buvo ženkliai didesnis vartojant fidaksomicino, palyginti su vankomicinu (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. EXTEND tyrimo rezultatai

Modifikuota ketintų gydyti pacientų populiacija (MITT)	Fidaksomicinas (po 200 mg 2 k/parą 5 dienas, vėliau po 200 mg kas antrą dieną)	Vankomicinas (po 125 mg 4 k/parą 10 dienų)	95 % pasikliautinis intervalas*
--	---	---	---------------------------------

Klinikinis išgyjimas praėjus 30 dienų nuo gydymo pabaigos	70,1 % (124/177 pacientų)	59,2 % (106/179 pacientų)	(1,0 – 20,7)
---	------------------------------	------------------------------	--------------

*gydymo skirtumui

Pacientų populiacijos prailginto intervalo dozavimo pulsinėmis fidaksomicino dozėmis tyrime aprašymas

Tyrimas buvo atliktas su 60 metų ir vyresniais suaugusiais. Pacientų amžiaus mediana buvo 75 metai. 72 % (257/356) per paskutines 90 dienų vartojo kitus antibiotikus. 36,5 % sirgo sunkia infekcija.

Vaikų populiacija

Fidaksomicino saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo gimimo iki jaunesnio nei 18 metų buvo tiriamas daugiacentriame, tyrėjui aklame atsitiktinių imčių paralelinių grupių tyrime, kuriame 148 pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į fidaksomicino arba vankomicino grupes santykiu 2:1. Iš viso 30, 49, 40 ir 29 pacientai buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti pagal amžiaus grupes, atitinkamai nuo gimimo iki < 2 metų, nuo 2 iki < 6 metų, nuo 6 iki < 12 metų ir nuo 12 iki < 18 metų. Patvirtintas klinikinis atsakas praėjus 2 dienoms po gydymo pabaigos, fidaksomicino ir vankomicino grupėse buvo panašus (77,6%, lyginant su 70,5%, balų skirtumu 7,5% ir 95%, PI skirtumas [-7,4 %, 23,9 %]). Pasikartojimo dažnis praėjus 30 dienų po gydymo pabaigos, vartojant fidaksomiciną, buvo mažesnis (11,8 %, lyginant su 29,0 %), tačiau dažnio skirtumas nėra statistiškai reikšmingas (taškų skirtumas – 15,8 % ir 95 %, PI skirtumas [-34,5 %, 0,5 %]). Abiejų gydymų saugumo profilis buvo panašus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Biologinis prieinamumas žmonėms nežinomas. Skyrus 200 mg fidaksomicino, sveikų suaugusiųjų C_{max} yra apytiksliai 9,88 ng/ml, o AUC_{0-t} yra 69,5 ng h/ml, kai T_{max} yra 1,75 valandos. CDI sergantiems pacientams fidaksomicino ir jo pagrindinio metabolito OP-1118 vidutinė didžiausia koncentracija plazmoje paprastai būna nuo 2 iki 6 kartų didesnė nei sveikų suaugusiųjų. Fidaksomicino ar OP-1118 kaupimasis plazmoje, vartojus 200 mg fidaksomicino kas 12 valandų 10 dienų, buvo labai ribotas.

Fidaksomicino ir OP-1118 C_{max} plazmoje buvo 22 % ir 33 % mažesnė sočiai ir riebiai pavalgius nei nevalgius, tačiau ekspozicijos mastas (AUC_{0-t}) buvo vienoda.

Fidaksomicinas ir metabolitas OP-1118 yra P-gp substratai.

In vitro tyrimai parodė, kad fidaksomicinas ir metabolitas OP-1118 yra transporterių KVAB, MRP2 ir OATP2B1 inhibitoriai, tačiau nebuvo nustatyta, jog jie yra ir substratai. Pagal klinikinio vartojimo duomenis, fidaksomicinas neturi kliniškai reikšmingos įtakos rozuvastatino, OATP2B1 ir KVAB substrato, ekspozicijai (žr. 4.5 skyrių). Klinikinė MRP2 slopinimo reikšmė dar nėra žinoma.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris žmonėms nežinomas dėl labai ribotos fidaksomicino absorbcijos.

Biotransformacija

Dėl mažos sisteminės fidaksomicino absorbcijos išsamios metabolitų plazmoje analizės neatlikta. Pagrindinis metabolitas OP-1118 susidaro izobutirilo esterio hidrolizės būdu. Metabolizmo tyrimai *in vitro* parodė, kad OP-1118 susidarymas nepriklauso nuo CYP450 fermentų. Šis metabolitas taip pat pasižymi antibakteriniu poveikiu (žr. 5.1 skyrių).

Fidaksomicinas neaktyvina ir neslopina CYP450 fermentų *in vitro*.

Eliminacija

Po vienos 200 mg fidaksomicino dozės didžioji dalis vartotos dozės (daugiau kaip 92 %) buvo aptikta išmatose fidaksomicino arba jo metabolito OP-1118 pavidalu (66 %). Pagrindinis sistemiskai aptinkamo fidaksomicino šalinimo būdas apibūdintas. Šalinimas su šlapimu nedidelis (< 1 %). Žmogaus šlapime nustatomas tik labai nedidelis OP-1118 kiekis, o fidaksomicino visiškai neaptinkama. Fidaksomicino pusinės eliminacijos laikas yra apytiksliai 8–10 val.

Ypatingosios populiacijos

Senyvi pacientai

Atrodo, kad senyviems (≥ 65 metų) žmonėms vaistinio preparato koncentracija plazmoje buvo padidėjusi. Fidaksomicino ir OP-1118 koncentracija buvo apytiksliai 2 kartus didesnė 65 metų ir vyresniems pacientams nei jaunesniems kaip 65 metų pacientams. Šis skirtumas nėra laikomas reikšmingu klinikai.

Vaikų populiacija

Pavartojus plėvele dengtų tablečių, vidutinė (SD) fidaksomicino ir jo pagrindinio metabolito OP-1118 koncentracija plazmoje vaikams nuo 6 iki mažiau nei 18 metų buvo 48,53 (69,85) ng/ml ir 143,63 (286,31) ng/ml atitinkamai po 1–5 valandų po dozės suvartojimo.

Uždegiminė žarnyno liga

Atviro, vienos šakos klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo suaugusieji CDI kartu su uždegimine žarnyno liga (UŽL) sergantys pacientai, duomenys neparodė reikšmingo fidaksomicino ir jo pagrindinio metabolito OP-1118 koncentracijos plazmoje skirtumo, lyginant su kituose tyrimuose dalyvavusiais UŽL nesergančiais pacientais. Pacientų, sergančių CDI kartu su UŽL, didžiausia fidaksomicino ir OP-1118 koncentracija plazmoje buvo tokia pati kaip ir pacientų, sergančių CDI, bet nesergančių UŽL.

Sutrikusi kepenų funkcija

Negausūs suaugusiųjų pacientų, sergančių lėtine kepenų ciroze, duomenys 3-iosios fazės tyrimuose parodė, kad vidutinė fidaksomicino ir OP-1118 koncentracija plazmoje gali būti atitinkamai maždaug nuo 2 iki 3 kartų didesnė nei pacientams, nesergantiems ciroze.

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis negausiais suaugusiųjų pacientų duomenimis, pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), ir pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 50 ml/min.), didelio fidaksomicino arba OP-1118 koncentracijos plazmoje skirtumo nenustatyta.

Lytis, svoris ir rasė

Remiantis negausiais duomenimis, lytis, svoris ir rasė didesnio poveikio fidaksomicino ar OP-1118 koncentracijai plazmoje neturi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkėms, gydytoms iki 6,3 mg/kg/d (į veną) fidaksomicino dozėmis, statistiškai reikšmingų reprodukcijos ir vaisingumo rodmenų skirtumų nenustatyta.

Toksinio poveikio tiriamų gyvūnų jaunikių organams nebuvo pastebėta, nepastebėta ir reikšmingų galimų rizikų ikiklinikinių tyrimų metu, kurie gali būti svarbūs vaikams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Pregelifikuotas krakmolas (kukurūzų)
Hidroksipropilceliuliozė
Butilhidroksitoluenas
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Magnio stearatas

Plėvelė

Polivinilo alkoholis
Titano dioksidas (E171)
Talkas
Polietilenglikolis
Lecitinas (sojų)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

100 x 1 plėvele dengtų tablečių aliuminio / aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.
20 x 1 plėvele dengtų tablečių aliuminio / aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/733/003-004

9. REGISTRAVIMO/ PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. gruodžio 5 d.

Paskutinio perregistravimo data 2016 m. rugpjūčio 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DIFICLIR 40 mg/ml granulės geriamajai suspensijai

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename vandenyje paruoštos geriamosios suspensijos mililitre yra 40 mg fidaksomicino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės geriamajai suspensijai

Baltos arba gelsvai baltos granulės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

DIFICLIR granulės geriamajai suspensijai skirtos *Clostridioides difficile* infekcijoms (CDI), dar vadinamoms su *C. difficile* susijusiu viduriavimu, suaugusiems ir vaikams, kurių kūno svoris yra ne mažesnis nei 12,5 kg gydyti (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Reikia atsižvelgti į oficialias tinkamo antimikrobinių vaistinių preparatų vartojimo rekomendacijas.

4.3 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Suaugusieji

Standartinė dozė

Rekomenduojama dozė yra 200 mg (5 ml), vartojama du kartus per parą (kas 12 valandų) 10 dienų (žr. 5.1 skyrių).

Prailginto intervalo dozavimas pulsinėmis dozėmis

Fidaksomicino 40 mg/ml granulių geriamoji suspensija (5 ml) vartojama du kartus per parą 1–5-ą dienomis (6-ą dieną suspensija nevartojama), po to vieną kartą per parą kas antrą dieną 7–25-ą dienomis (žr. 5.1 skyrių).

Pamiršus išgerti dozę, praleista dozė turi būti suvartota kiek galima greičiau arba, jei artėja laikas gerti kitą dozę, geriamosios suspensijos dozę reikia visai praleisti.

Ypatingos populiacijos

Inkstų funkcijos sutrikimas

Manoma, kad dozės koreguoti nereikia. Kadangi nepakanka šios populiacijos klinikinių duomenų, pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, fidaksomicino reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Manoma, kad dozės koreguoti nereikia. Kadangi nepakanka šios populiacijos klinikinių duomenų, pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, fidaksomicino reikia vartoti atsargiai (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Tinkamam dozavimui vaikams galima vartoti granules geriamajai suspensijai arba plėvele dengtas tabletes.

Vaikams, kurių svoris ne mažesnis nei 12,5 kg rekomenduojama dozė yra 200 mg (5 ml geriamosios suspensijos) vartojama du kartus per parą (kas 12 valandų) 10 dienų.

Žemiau esančioje lentelėje pateikta rekomenduojama geriamosios suspensijos dozė vaikams, atsižvelgiant į kūno svorį, kurią reikia vartoti du kartus per dieną (kartą per 12 valandų) 10 dienų.

1 lentelė: Geriamosios suspensijos dozavimo instrukcijos

Paciento svorio grupė	Mg vienoje dozėje (kas 12 valandų)	Fidaxomicino geriamosios suspensijos tūris (kas 12 valandų)
< 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

Vartojimo metodas

DIFICLIR skirtas vartoti per burną (nuryjant arba enterinio maitinimo vamzdeliu naudojant švirkštą, jei reikia).

Granules geriamajai suspensijai galima vartoti su maistu arba atskirai.

Nurodymai, kaip paruošti vaistinį preparatą prieš vartojimą arba vartojimą per enterinį maitinimo vamzdelį, pateikti 6.6 skyriuje.

Geriamosios suspensijos vartojimo instrukcijos:

Buteliuką reikia išimti iš šaldytuvo 15 minučių prieš vartojimą ir apie 10 kartų švelniai supurtyti. Paruoštą geriamąją suspensiją galima vartoti tik geriamuoju švirkštu ir adapteriu, kuriuos pateikė sveikatos priežiūros specialistas. Po kiekvieno vartojimo buteliuką reikia laikyti šaldytuve.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Buvo praneštos padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant sunkią angioneurozinę edemą (žr. 4.8 skyrių). Jei gydant fidaksomicinu pasireiškia sunki alerginė reakcija, vaistinio preparato vartojimą reikia nutraukti ir imtis atitinkamų priemonių.

Kai kuriems pacientams, kuriems yra padidėjusio jautrumo reakcijų, pranešta apie alergijos atvejus makrolidams. Fidaksomicino reikia vartoti atsargiai pacientams, kuriems yra nustatyta alergija makrolidams.

Inkstų ir kepenų funkcijos nepakankamumas

Kadangi nepakanka klinikinių duomenų, pacientams, kuriems nustatytas sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, fidaksomicino reikia vartoti atsargiai (žr. 5.2 skyrių).

Pseudomembraninis kolitas, žaibinė ar gyvybei pavojinga CDI

Kadangi nepakanka klinikinių duomenų, pacientams, sergantiems pseudomembraniniu kolitu, žaibine ar gyvybei pavojinga CDI, fidaksomicino reikia vartoti atsargiai.

Vartojimas kartu su P-glikoproteino inhibitoriais

Nerekomenduojama kartu skirti stiprių P glikoproteino inhibitorių, pvz., ciklosporino, ketokonazolo, eritromicino, klaritromicino, verapamilio, dronedarono ir amjodarono (žr. 4.5 ir 5.2 skyrius). Jei fidaksomicinas paskiriamas kartu su P-glikoproteino inhibitoriais, reikia imtis atsargumo priemonių.

DIFICLIR sudėtyje yra natrio

DIFICLIR 5 ml suspensijos yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Vaikų populiacija

Klinikiniuose tyrimuose fidaksomicinas buvo skirtas tik vienam pediatriniam pacientui, jaunesniam nei 6 mėnesiai ir nebuvo skirtas jokiam pacientui, kurio kūno svoris mažesnis nei 4 kg. Todėl tokie pacientai turi būti gydomi atsargiai.

Dėl didelio asimptominės kolonizacijos dažnio, *C. difficile* kolonizacijos ar toksinų tyrimų nerekomenduojama atlikti jaunesniems nei 1 metų vaikams, nebent kūdikiams pasireiškia sunkus viduriavimas ir yra stazės rizikos veiksnių, tokių kaip Hirschsprungo liga, operuota analinio kanalo atrezija ar kitų sunkių peristaltikos sutrikimų. Visada turėtų būti pagalbota apie kitas priežastis ir *C. difficile* enterokolitas turi būti įrodytas.

Natrio benzoato kiekis

Kiekviename šios geriamosios suspensijos militre yra 2,5 mg natrio benzoato (E 211). Natrio benzoatas (E 211) naujagimiams (iki 4 savaičių) gali sunkinti geltą (odos ir akių pageltimą).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

P-gp inhibitorių poveikis fidaksomicinui

Fidaksomicinas yra P-gp substratas. Kartu skiriant vienkartinę P-gp inhibitoriaus ciklosporino A ir fidaksomicino dozes sveikiems savanoriams, atitinkamai 4 ir 2 kartus padidėjo fidaksomicino C_{max} ir AUC bei atitinkamai 9,5 ir 4 kartus padidėjo pagrindinio veikliojo metabolito OP-1118 C_{max} ir AUC. Nors šio ekspozicijos padidėjimo klinikinė reikšmė nežinoma, kartu skirti stiprių P-gp inhibitorių, pvz., ciklosporino, ketokonazolo, eritromicino, klaritromicino, verapamilio, dronedarono ir amjodarono yra nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Fidaksomicino poveikis P-gp substratams

Fidaksomicinas gali būti silpnas arba vidutinio stiprumo žarnyno P-gp inhibitorius. Fidaksomicinas (po 200 mg du kartus per parą) turėjo nedidelį, klinikiniu požiūriu nereikšmingą poveikį digoksino ekspozicijai. Tačiau negalima atmesti didesnio P-gp substratų, kuriems būdingas mažesnis biologinis prieinamumas ir didesnis jautrumas žarnyno P-gp slopinimui, pvz., dabigatrano eteksilato, poveikio galimybės.

Fidaksomicino poveikis kitiems pernešėjams

Fidaksomicinas neturi kliniškai reikšmingos įtakos rozuvastatino, pernešėjų OATP2B1 ir KVAB substrato, ekspozicijai. Kartu vartojant 200 mg fidaksomicino du kartus per parą su vienkartinę 10 mg rozuvastatino doze, sveikiems žmonėms neturėjo kliniškai reikšmingos įtakos rozuvastatino AUC_{inf} .

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai buvo atlikti tik su suaugusiaisiais.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie fidaksomicino vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo toksinio poveikio reprodukcijai neparodė. Nėštumo metu fidaksomicino geriau nevartoti.

Žindymas

Nežinoma, ar fidaksomicinas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Nors poveikio žindomiems naujagimiams ar kūdikiams nesitikima, kadangi sisteminė fidaksomicino ekspozicija yra nedidelė, pavojaus žindomiems naujagimiams ar kūdikiams negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo fidaksomicinu.

Vaisingumas

Tyrimuose su žiurkėmis fidaksomicinas poveikio vaisingumui neturėjo (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

DIFICLIR gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo savybių santrauka

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos yra vėmimas (1,2 %), pykinimas (2,7 %) ir vidurių užkietėjimas (1,2 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos, susijusios su fidaksomicinu, skiriamu du kartus per parą *C. difficile* infekcijai gydyti, nustatytos mažiausiai dviems pacientams; reakcijos pateikiamos pagal organų sistemų klases.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnos	Nedažnos	Dažnis nežinomas
Imuninės sistemos sutrikimai		bėrimas, niežulys	Padidėjusio jautrumo reakcijos (angioneurozinė edema, dusulys)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		sumažėjęs apetitas	

MedDRA organų sistemų klasė	Dažnos	Nedažnos	Dažnis nežinomas
Nervų sistemos sutrikimai		galvos svaigimas, galvos skausmas, skonio sutrikimas	
Virškinimo trakto sutrikimai	vėmimas, pykinimas, vidurių užkietėjimas	pilvo pūtimas, dujų kaupimasis, burnos džiūvimas	

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Apie padidėjusio jautrumo reakcijas, tokias kaip angioneurozinė edema ir dusulys, buvo pranešta po vaistinio preparato patekimo į rinką (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Fidaksomicino saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas 136 pacientams nuo gimimo iki 18 metų amžiaus. Tikimasi, kad nepageidaujamų reakcijų dažnis, tipas ir sunkumas vaikams yra tokie patys kaip ir suaugusiesiems. Greta nepageidaujamų reakcijų, pateiktų 2 lentelėje, buvo pranešta apie du dilgėlinės atvejus.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nebuvo pranešta apie nepageidaujamas reakcijas dėl ūminio perdozavimo klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką. Tačiau, negalima atmesti nepageidaujamų reakcijų tikimybės ir rekomenduojama paisyti bendrų atsargumo priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – preparatai nuo viduriavimo, preparatai nuo žarnyno uždegimo ir (arba) infekcijos, antibiotikai, ATC kodas – A07AA12.

Veikimo mechanizmas

Fidaksomicinas yra makrociklinių antibakterinių preparatų klasės antibiotikas. Fidaksomicinas sukelia bakterijas naikinantį poveikį, jis slopina RNR sintezę, vykdomą bakterijų RNR polimerazės. Vaistinis preparatas slopina RNR polimerazę kitoje vietoje nei rifamicinai. Klostridijų RNR polimerazės slopinimas vyksta esant 20 kartų mažesnei koncentracijai nei *E. coli* fermento (1 µM, palyginti su 20 µM), kas iš dalies paaiškina reikšmingą fidaksomicino veiksmingumo specifiškumą. Nustatyta, kad fidaksomicinas slopina *C. difficile* sporų susidarymą *in vitro*.

Santykis tarp farmakokinetikos ir farmakodinamikos

Fidaksomicinas yra lokaliai veikiantis vaistinis preparatas. Kaip lokaliai veikiančiam vaistiniam preparatui, farmakokinetikos ir farmakodinamikos santykio nustatyti negalima, tačiau *in vitro*

duomenys rodo, kad fidaksomicinui būdingas nuo laiko priklausomas baktericidinis poveikis, o laikas per kurį išsilaiko koncentracija, didesnė už mažiausią slopinančiąją koncentraciją (MSK), gali būti svarbiausias klinikinio veiksmingumo rodmuo.

Stabdos taškai

Fidaksomicinas yra lokaliai veikiantis vaistas, kurio negalima vartoti sisteminėms infekcijoms gydyti; todėl klinikinio stabdos taško nustatymas nėra reikšmingas. Epidemiologinė fidaksomicino ir *C. difficile* ribinė reikšmė, skirianti laukinio tipo populiaciją nuo padermių su įgyto atsparumo savybėmis, yra $\geq 1,0$ mg/l.

Antibakterinis spektras

Fidaksomicinas yra riboto spektro antibiotikas, naikinantis *C. difficile*. Fidaksomicino MSK₉₀ *C. difficile* yra 0,25 mg/l, jo pagrindinio metabolito OP-1118 MIC₉₀ yra 8 mg/l. Gram neigiamos bakterijos natūraliai nėra jautrios fidaksomicinui.

Poveikis žarnyno florai

Tyrimai parodė, kad gydymas fidaksomicinu neveikia *Bacteroides* ar kitų mikroorganizmų, patinkamų sergančiųjų CDI išmatose.

Atsparumo mechanizmas

Pernešamų elementų, kurie galėtų lemti atsparumą fidaksomicinui, nežinoma. Taip pat nebuvo nustatyta kryžminio atsparumo su kitų klasių antibiotikais, įskaitant beta laktaminius, makrolidus, metronidazolą, chinolonus, rifampiną ir vankomiciną. Tam tikros RNR polimerazės mutacijos yra susijusios su sumažėjusiu jautrumu fidaksomicinui.

Klinikinis veiksmingumas suaugusiesiems

Fidaksomicino veiksmingumas buvo vertinamas dviejuose pagrindiniuose, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose III fazės klinikuose tyrimuose (003 ir 004 tyrimai). Fidaksomicinas buvo lyginamas su geriamuoju vankomicinu. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo klinikinis išgijimas, vertintas po 12-os dienų.

Abiejuose tyrimuose įrodytas ne mažesnis (angl. *non-inferiority*) fidaksomicino veiksmingumas lyginant su vankomicinu (žr. 3 lentelę).

3 lentelė. Tyrimų 003 ir 004 jungtiniai rezultatai

Pagal protokolą (PP)	Fidaksomicinas (po 200 mg 2 k/parą 10 dienų)	Vankomicinas (po 125 mg 4 k/parą 10 dienų)	95 % pasikliautinis intervalas*
Klinikinis išgijimas	91,9 % (442/481 pacientų)	90,2 % (467/518 pacientų)	(-1,8, 5,3)
Modifikuota ketintų gydyti pacientų populiacija (mITT)	Fidaksomicinas (po 200 mg 2 k/parą)	Vankomicinas (po 125 mg 4 k/parą)	95 % pasikliautinis intervalas*
Klinikinis išgijimas	87,9 % (474/539 pacientų)	86,2 % (488/566 pacientų)	(-2,3, 5,7)

* gydymo skirtumui

Pasikartojimo dažnis per 30 dienų po gydymo buvo vertinamas kaip antrinė vertinamoji baigtis. Pasikartojimo dažnis (įskaitant atkryčius) vartojant fidaksomicino buvo reikšmingai mažesnis (14,1 % lyginant su 26 %, 95 % PI [-16,8 %, -6,8 %]), tačiau šių tyrimų paskirtis nebuvo įrodyti apsaugą nuo pakartotinės infekcijos nauja paderme.

Suaugusiųjų pacientų pagrindžiamųjų klinikinių tyrimų populiacijos apibūdinimas

Dviejuose pagrindžiamuosiuose klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo CDI sergantys pacientai, 47,9 % (479 iš 999) pacientų (protokolo populiacija) buvo ≥ 65 metų ir 27,5 % (275 iš 999) pacientų tyrimo laikotarpiu kartu buvo skiriami antibiotikai. Dvidešimt keturi procentai pacientų pradinio įvertinimo metu atitiko bent vieną iš šių trijų kriterijų, taikomų būklės sunkumui nustatyti: kūno temperatūra $> 38,5$ °C, leukocitų skaičius $> 15\,000$ arba kreatinino vertė $\geq 1,5$ mg/dl. Pacientai, sergantys žaibisku kolitu, ir pacientai, kuriems pasireiškia keli CDI epizodai (apibrėžiama kaip daugiau nei vienas ankstesnis epizodas per pastaruosius 3 mėnesius), į tyrimus nebuvo įtraukti.

Prailginto intervalo dozavimo pulsinėmis fidaksomicino dozėmis tyrimas (EXTEND)

EXTEND buvo atsitiktinių imčių, atviras tyrimas, kurio metu buvo lyginamas prailginto intervalo dozavimo pulsinėmis dozėmis gydymas fidaksomicinu su per burną vartojamu vankomicinu. Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo ilgalaikis klinikinis išgijimas praėjus 30 dienų nuo gydymo pabaigos (55-a diena fidaksomicinui, 40-a diena vankomicinui). Ilgalaikis klinikinis išgijimas praėjus 30 dienų nuo gydymo pabaigos buvo ženkliai didesnis vartojant fidaksomiciną palyginti su vankomicinu (žr. 4 lentelę).

4 lentelė. EXTEND tyrimo rezultatai

Modifikuota ketintų gydyti pacientų populiacija (mITT)	Fidaksomicinas (po 200 mg 2 k/parą 5 dienas, vėliau po 200 mg kas antrą dieną)	Vankomicinas (125 mg 4 k/parą 10 dienų)	95 % pasikliautinis intervalas*
Klinikinis išgijimas praėjus 30 dienų nuo gydymo pabaigos	70.1 % (124/177 pacientai)	59.2 % (106/179 pacientai)	(1,0, -20,7)

* gydymo skirtumui

Pacientų populiacijos prailginto dozavimo intervalo pulsinėmis fidaksomicino dozėmis tyrime aprašymas

Tyrimas buvo atliktas su 60 metų ir vyresniais suaugusiais. Pacientų amžiaus mediana buvo 75 metai. 72 % (257/356) pacientų per paskutines 90 dienų vartojo kitus antibiotikus. 36,5 % pacientų sirgo sunkia infekcija.

Vaikų populiacija

Fidaksomicino saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo gimimo iki jaunesnio nei 18 metų buvo tiriamas daugiacentriame, tyrėjui aklame atsitiktinių imčių paralelinių grupių tyrime, kuriame 148 pacientai buvo atsitiktinai suskirstyti į fidaksomicino arba vankomicino grupes santykiu 2:1. Iš viso 30, 49, 40 ir 29 pacientai buvo atsitiktiniu būdu suskirstyti pagal amžiaus grupes, atitinkamai nuo gimimo iki < 2 metų, nuo 2 iki < 6 metų, nuo 6 iki < 12 metų ir nuo 12 iki < 18 metų. Patvirtintas klinikinis atsakas praėjus 2 dienoms po gydymo pabaigos, fidaksomicino ir vankomicino grupėse buvo panašus (77,6%, lyginant su 70,5%, balų skirtumu 7,5% ir 95%, PI skirtumas [-7,4 %, 23,9 %]). Pasikartojimo dažnis praėjus 30 dienų po gydymo pabaigos, vartojant fidaksomiciną, buvo mažesnis (11,8 %, lyginant su 29,0 %), tačiau dažnio skirtumas nėra statistiškai reikšmingas (taškų skirtumas – 15,8 % ir 95 %, PI skirtumas [-34,5 %, 0,5 %]). Abiejų gydymų saugumo profilis buvo panašus.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Biologinis prieinamumas žmonėms nežinomas. Paskyrus DIFICLIR plėvele dengtas tabletes, sveikų suaugusiųjų $C_{\max}$ yra apytiksliai 9,88 ng/ml, o AUC_{0-t} yra 69,5 ng h/ml, kai $T_{\max}$ yra 1,75 valandos. CDI sergantiems pacientams fidaksomicino ir jo pagrindinio metabolito OP-1118 vidutinė didžiausia koncentracija plazmoje paprastai būna nuo 2 iki 6 kartų didesnė nei sveikų suaugusiųjų. Fidaksomicino ar OP-1118 kaupimasis plazmoje, vartojus 200 mg fidaksomicino kas 12 valandų 10 dienų, buvo labai ribotas.

Fidaksomicino ir OP-1118 $C_{\max}$ plazmoje buvo 22 % ir 33 % mažesnė nei suočiai ir riebiai pavalgius nei nevalgius, tačiau ekspozicijos mastas (AUC_{0-t}) buvo vienoda.

Fidaksomicinas ir metabolitas OP-1118 yra P-gp substratai.

In vitro tyrimai parodė, kad fidaksomicinas ir metabolitas OP-1118 yra transporterių KVAB, MRP2 ir OATP2B1 inhibitoriai, tačiau nebuvo nustatyta, jog jie yra ir substratai. Pagal klinikinio vartojimo duomenis, fidaksomicinas neturi kliniškai reikšmingos įtakos rozuvastatino, OATP2B1 ir KVAB substrato, ekspozicijai (žr. 4.5 skyrių). Klinikinė MRP2 slopinimo reikšmė dar nėra žinoma.

Pasiskirstymas

Pasiskirstymo tūris žmonėms nežinomas dėl labai ribotos fidaksomicino absorbcijos.

Biotransformacija

Dėl mažos sisteminės fidaksomicino absorbcijos išsamios metabolitų plazmoje analizės neatlikta. Pagrindinis metabolitas OP-1118 susidaro izobutirilo esterio hidrolizės būdu. Metabolizmo tyrimai *in vitro* parodė, kad OP-1118 susidarymas nepriklauso nuo CYP450 fermentų. Šis metabolitas taip pat pasižymi antibakteriniu poveikiu (žr. 5.1 skyrių).

Fidaksomicinas neaktyvina ir neslopina CYP450 fermentų *in vitro*.

Eliminacija

Po vienos 200 mg fidaksomicino dozės didžioji dalis vartotos dozės (daugiau kaip 92 %) buvo aptikta išmatose fidaksomicino arba jo metabolito OP-1118 pavidalu (66 %). Pagrindinis sistemiskai aptinkamo fidaksomicino šalinimo būdas apibūdintas. Šalinimas su šlapimu nedidelis (< 1 %). Žmogaus šlapime nustatomas tik labai nedidelis OP-1118 kiekis, o fidaksomicino visiškai neaptinkama. Fidaksomicino pusinės eliminacijos laikas yra apytiksliai 8–10 val.

Ypatingosios populiacijos

Vaikų populiacija

Išgėrus plėvele dengtų tablečių, vidutinė (SD) fidaksomicino ir jo pagrindinio metabolito OP-1118 koncentracija plazmoje vaikams nuo 6 iki mažiau nei 18 metų buvo 48,53 (69,85) ng/ml ir 143,63 (286,31) ng/ml atitinkamai po 1–5 valandų po dozės suvartojimo.

Senyvi pacientai

Atrodo, kad senyviems (≥ 65 metų) žmonėms vaistinio preparato koncentracija plazmoje buvo padidėjusi. Fidaksomicino ir OP-1118 koncentracija buvo apytiksliai 2 kartus didesnė 65 metų ir vyresniems pacientams nei jaunesniems kaip 65 metų pacientams. Šis skirtumas nėra laikomas reikšmingu klinikai.

Uždegiminė žarnyno liga

Atviro, vienos šakos klinikinio tyrimo, kuriame dalyvavo suaugusieji CDI kartu su uždegimine žarnyno liga (UŽL) sergantys pacientai vartojantys DIFICLIR tabletes, duomenys neparodė reikšmingo fidaksomicino ir jo pagrindinio metabolito OP-1118 koncentracijos plazmoje skirtumo, lyginant su kituose tyrimuose dalyvavusiais UŽL nesergančiais pacientais. Pacientų, sergančių CDI kartu su UŽL, didžiausia fidaksomicino ir OP-1118 koncentracija plazmoje buvo tokia pati kaip ir pacientų, sergančių CDI, bet nesergančių UŽL.

Sutrikusi kepenų funkcija

Negausūs suaugusiųjų pacientų, sergančių lėtine kepenų ciroze, duomenys 3-iosios fazės tyrimuose parodė, kad vidutinė fidaksomicino ir OP-1118 koncentracija plazmoje gali būti atitinkamai maždaug nuo 2 iki 3 kartų didesnė nei pacientams, nesergantiems ciroze.

Sutrikusi inkstų funkcija

Remiantis negausiais suaugusiųjų pacientų duomenimis, pacientams, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), ir pacientams, kurių inkstų funkcija normali (kreatinino klirensas ≥ 50 ml/min.), didelio fidaksomicino arba OP-1118 koncentracijos plazmoje skirtumo nenustatyta.

Lytis, svoris ir rasė

Remiantis negausiais duomenimis, lytis, svoris ir rasė didesnio poveikio fidaksomicino ar OP-1118 koncentracijai plazmoje neturi.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo, genotoksiškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Žiurkėms, gydytoms iki 6,3 mg/kg/d (į veną) fidaksomicino dozėmis, statistiškai reikšmingų reprodukcijos ir vaisingumo rodmenų skirtumų nenustatyta.

Toksinio poveikio tiriamų gyvūnų jauniklių organams nebuvo pastebėta, nepastebėta ir reikšmingų galimų rizikų ikiklinikinių tyrimų metu, kurie gali būti svarbūs vaikams.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Mikrokristalinė celiuliozė
Karboksimetilkrakmolo natrio druska
Ksantano lipai
Citrinų rūgštis
Natrio citratas
Natrio benzoatas (E211)
Sukralozė
Įvairių uogų skonio kvapioji medžiaga

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Paruošta suspensija išlieka stabili 27 dienas šaldytuve (2 °C – 8 °C).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šio vaistinio preparato laikymui specialių temperatūros sąlygų nereikalaujama.
Paruošto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gintaro spalvos stiklinis buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno dangteliu aliuminio maišiuke, kuriame yra 7,7 g granulių geriamajai suspensijai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

DIFICLIR granules geriamajai suspensijai turi paruošti vaistininkas arba kitas sveikatos priežiūros specialistas prieš atiduodamas pacientui. Pacientai ar globėjai neturėtų ruošti geriamosios suspensijos namuose.

Paruošimo instrukcija:

1. Sukratykite stiklinį buteliuką, kad įsitikintumėte jog granulės laisvai juda ir nėra sulipusios.
2. Pamatuokite 105 ml išgryninto vandens ir įpilkite į stiklinį buteliuką. Atminkite, kad fidaksoomicino granulių, sumaišytų su mineraliniu, vandentiekio vandeniu ar kitu skysčiu, stabilumas nebuvo nustatytas.
3. Uždarykite stiklinį buteliuką ir stipriai purtykite mažiausiai 1 minutę.
4. Patikrinkite, ar gautame skystyje ant buteliuko dugno nėra likusių sulipusių granulių ar gabalėlių. Jei pastebite granulių ar jų gabalėlių, vėl stipriai purtykite buteliuką mažiausiai 1 minutę.
5. Palikite buteliuką pastovėti 1 minutę.
6. Patikrinkite, ar gauta homogeniška suspensija.
7. Ant buteliuko etiketės užrašykite paruoštos suspensijos galiojimo datą (paruoštos suspensijos tinkamumo laikas yra 27 dienos).
8. Prieš vartojimą ir jo metu buteliuką laikykite šaldytuvo temperatūros (2 °C – 8 °C).
9. Pasirinkite tinkamą geriamąjį švirkštą ir buteliuko adapterį, tinkantį skystiems vaistiniams preparatams dozuoti, kad išmatuotumėte reikiamą dozę.

Paruošta suspensija (110 ml) atrodys balta arba gelsvai balta.

Sveikatos priežiūros specialistas turi parinkti tinkamą geriamąjį švirkštą ir adapterį, tinkančius skystiems vaistams vartoti, kad pacientas ar globėjas galėtų išmatuoti teisingą dozę. Adapteris turėtų būti tinkamas naudoti kartu su pasirinktu geriamuoju švirkštu ir atitikti buteliuko kaklelio dydį, pavyzdžiui, įspaudžiamas buteliuko adapteris (27 mm) arba universalus buteliuko adapteris.

Jei gydymas fidaksoomicinu pradėtas ligoninėje ir pacientas išleidžiamas iš ligoninės nebaigus gydymo kurso, išvykstantis pacientas turi būti aprūpintas geriamąja suspensija ir tinkamu geriamuoju švirkštu bei adapteriu. Pacientai ar globėjai neturėtų ruošti geriamosios suspensijos namuose.

Rekomenduojama geriamojo švirkšto talpa matuojant geriamosios suspensijos dozę pateikta žemiau esančioje lentelėje.

5 lentelė. Tiksliam dozavimui siūlomas geriamojo švirkšto tūris

Paskirtas dozavimo tūris	Rekomenduojama geriamojo švirkšto talpa
1 ml	1 ml geriamasis švirkštas
2-5 ml	5 ml geriamasis švirkštas

Jei įmanoma, ant geriamojo švirkšto pažymėkite arba paryškinkite padalą, atitinkančią tinkamą dozę (pagal 4.2 skyriuje pateiktą dozavimo lentelę).

Vartojimas per enterinio maitinimo vamzdelį:

Jei vartojama per enterinio maitinimo vamzdelį, sveikatos priežiūros specialistas turi parinkti tinkamą vamzdelį. Nustatyta, kad enterinio maitinimo vamzdelis iš polivinilchlorido (PVC) ir poliuretano (PUR) yra suderinami su geriamąja suspensija. Rekomenduojami enterinio maitinimo vamzdelio dydžiai ir praplovimo vandeniu tūriai pateikti žemiau esančioje lentelėje.

6 lentelė. Rekomenduojamas enterinio maitinimo vamzdelio dydis ir praplovimo tūris

Rekomenduojamas vamzdelio dydis (skersmuo)	Rekomenduojamas praplovimo tūris
4 Fr	bent 1 ml
5 Fr	bent 2 ml
6-7 Fr	bent 3 ml
8 Fr	bent 4 ml

* Pagal 120 cm vamzdelius

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/733/005

9. REGISTRAVIMO/ PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2011 m. gruodžio 5 d.
Paskutinio perregistravimo data 2016 m. rugpjūčio 22 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} mėn. DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS IR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

DIFICLIR plėvele dengtos tabletės

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Vokietija

DIFICLIR granulės geriamajai suspensijai

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon,
BT63 5UA,
Didžioji Britanija (Jungtinė Karalystė)

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Receptinis vaistinis preparatas.

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai ir tolesni atnaujinimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai.
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

DIFICLIR 200 mg plėvele dengtos tabletės
fidaxomicinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg fidaksomicino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

100 x 1 plėvele dengtų tablečių
20 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO
PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)****11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Tillotts Pharma GmbH

Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/733/003 100 x 1 plėvele dengtų tablečių
EU/1/11/733/004 20 x 1 plėvele dengtų tablečių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

dificlir 200 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DIFICLIR 200 mg plėvele dengtos tabletės
fidaxomicinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Tillotts

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DIFICLIR 40 mg/ml granulės geriamajai suspensijai
fidaxomicinum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

1 ml paruoštos suspensijos yra 40 mg fidaksomicino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio benzoato (E211). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės geriamajai suspensijai

1 buteliuke yra 7,7 g granulių arba 110 ml paruoštos geriamosios suspensijos

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Paruoštą geriamąją suspensiją vartoti per burną.

Prieš vartojimą gerai suplakite.

Naudokite geriamąjį švirkštą ir adapterį, kurį pateikė vaistininkas ar sveikatos priežiūros specialistas.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruoštą suspensiją galima laikyti 27 dienas.

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą suspensiją laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/733/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

difclir 40 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

MAIŠIUKAS IR BUTELIUKAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

DIFICLIR 40 mg/ml granulės geriamajai suspensijai
fidaxomicinum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA

1 ml paruoštos suspensijos yra 40 mg fidaksomicino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra natrio benzoato (E211). Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. VAISTO FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Granulės geriamajai suspensijai

1 buteliuke yra 7,7 g granulių arba 110 ml paruoštos geriamosios suspensijos

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Paruoštą geriamąją suspensiją vartoti per burną.

Prieš vartojimą gerai suplakite.

Naudokite geriamąjį švirkštą ir adapterį, kurį pateikė vaistininkas ar sveikatos priežiūros specialistas.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

Paruoštą suspensiją galima laikyti 27 dienas.

Paruoštos suspensijos galiojimo data:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštą suspensiją laikyti šaldytuve.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Tillotts

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/11/733/005

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

DIFICLIR 200 mg plėvele dengtos tabletės fidaksomicinas (*fidaxomicinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra DIFICLIR ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant DIFICLIR
3. Kaip vartoti DIFICLIR
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti DIFICLIR
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra DIFICLIR ir kam jis vartojamas

DIFICLIR yra antibiotikas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos fidaksomicino.

DIFICLIR plėvele dengtos tabletės vartojamos suaugusiųjų, paauglių ir vaikų, kurių svoris ne mažesnis kaip 12,5 kg, storosios žarnos gleivinės infekcijai, sukeltai tam tikros bakterijos, vadinamos *Clostridioides difficile*, gydyti. Ši sunki liga gali sukelti sunkų skausmingą viduriavimą. DIFICLIR naikina infekciją sukeliančias bakterijas ir padeda mažinti su infekcija susijusį viduriavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant DIFICLIR

DIFICLIR vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija fidaksomicinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti DIFICLIR.

Jei manote, kad Jums gali pasireikšti sunki alerginė reakcija, pvz., pasunkėjęs kvėpavimas (dusulys), veido ar gerklės patinimas (angioneurozinė edema), stiprus odos išbėrimas, stiprus niežėjimas (niežulys) arba stipri dilgėlinė, nustokite vartoti DIFICLIR ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba artimiausią gydymo įstaigą (žr. 4 skyrių).

Jeigu Jūs esate alergiškas makrolidams (antibiotikų klasė), prieš vartodami šį vaistą, pasikonsultuokite su gydytoju. Jūsų gydytojas Jums pasakys, ar šis vaistas Jums tinkamas vartoti.

Jeigu Jūsų inkstų arba kepenų veikla sutrikusi, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Gydytojas pasakys, ar šis vaistas jums tinka.

Duomenų apie fidaksomicino vartojimą sunkiais ligos atvejais (pvz., sergant pseudomembraniniu kolitu) nepakanka. Gydytojas žinos, ar Jūsų liga yra sunki ir pasakys, ar šis vaistas Jums tinka.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite šio vaisto vaikams, kurių kūno svoris mažesnis nei 12,5 kg, nes šiems vaikams reikia sumažintos dozės. Tinakamam dozavimui šiems pacientams galima vartoti DIFICLIR granules geriamajai suspensijai.

Kiti vaistai ir DIFICLIR

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

DIFICLIR koncentracijai kraujyje gali turėti įtakos kiti Jūsų vartojami vaistai, taip pat kitų vaistų koncentracijai kraujyje gali turėti įtakos DIFICLIR. Pavyzdžiui, tai gali būti šie vaistai:

- ciklosporinas (vaistas, vartojamas organizmo imuninėms reakcijoms silpninti, pvz., po organo arba kaulų čiulpų transplantacijos, žynelinei ar egzamai, reumatoidiniam artritui arba nefroziniam sindromui gydyti);
- ketokonazolas (vaistas, vartojamas grybelinėms infekcijoms gydyti);
- eritromicinas (vaistas, vartojamas ausų, nosies, gerklės, krūtinės ir odos infekcijoms gydyti);
- klaritromicinas (vaistas, vartojamas krūtinės infekcijoms, gerklės ir sinusų infekcijoms, odos bei audinių infekcijoms ir *Helicobacter pylori* infekcijoms, susijusioms su dvylikapirštės žarnos uždegimu arba skrandžio opa, gydyti);
- verapamilis (vaistas, vartojamas aukštam kraujospūdžiui mažinti, krūtinės skausmo priepuoliams išvengti arba vartojamas po širdies priepuolio kitam priepuoliui išvengti);
- dronedaronas ir amjodaronas (vaistai, vartojami širdies ritmui kontroliuoti);
- dabigatrano eteksilatas (vaistas, vartojamas kraujo krešulių susidarymui išvengti po klubo arba kelio sąnario keitimo operacijos).

DIFICLIR negalima vartoti kartu su kuriuo nors iš šių vaistų, nebent taip nurodė gydytojas. Jeigu vartojate šiuos vaistus, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, DIFICLIR vartoti negalima, nebent kitaip nurodė gydytojas.

Taip yra dėl to, kad nežinoma, ar fidaksomicinas gali pakenkti jūsų kūdikiui.

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nežinoma, ar fidaksomicinas išsiskiria į motinos pieną, tačiau manoma, kad neturėtų išsiskirti.

Jeigu žindote kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad DIFICLIR nedaro poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

DIFICLIR sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti DIFICLIR

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Standartinis dozavimas pacientams, sveriantiems bent 12,5 kg, yra viena tabletė (200 mg), vartojama du kartus per parą (po vieną tabletę kas 12 valandų) 10 dienų (žr. 1 schemą toliau).

Gali būti, kad Jūsų gydytojas paskyrė kintamą dozavimą. Rekomenduojamas kintamas dozavimas yra 1–5-ą dieną vaisto vartoti du kartus per parą. Nevartokite tabletės 6-ą dieną, vėliau vartokite vieną kartą per parą kas antrą parą 7–25-ą dienomis (taip pat žr. 2 schemą toliau).

Schema 1 – Standartinis dozavimas

DIENA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rytas	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Vakaras	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

Schema 2 – Kintamas dozavimas

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

200 mg - Dificlir 200 mg plėvele dengta tabletė

- Jokios tabletės

Prarykite visą tabletę užgerdami stikline vandens. DIFICLIR galite vartoti prieš valgį, valgio metu ar po jo.

Pacientams, kurių kūno svoris mažesnis nei 12,5 kg, reikia vartoti DIFICLIR granules geriamajai suspensijai. Ši vaisto forma (geriamoji suspensija) taip pat gali būti tinkamesnė pacientams, kurių svoris didesnis nei 12,5 kg; patarimo klauskite gydytojo arba vaistininko.

Ką daryti pavartojus per didelę DIFICLIR dozę?

Jei pavartojote daugiau tablečių nei jums buvo nurodyta vartoti, kreipkitės į gydytoją. Turėkite vaisto pakuotę, kad gydytojas žinotų, ką vartojate.

Pamiršus pavartoti DIFICLIR

Kai tik prisiminsite, iš karto išgerkite tabletę. Tačiau jeigu jau beveik laikas vartoti kitą dozę, pamirštą dozę praleiskite. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti DIFICLIR

Nenustokite vartoti DIFICLIR, nebent taip patarė gydytojas.

Toliau vartokite šį vaistą, kol baigsis gydymo kursas, net jeigu jaučiatės geriau.

Jeigu per greitai nustosite gerti šį vaistą, infekcija gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gali pasireikšti sunkios alerginės reakcijos, įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą (dusulį), veido ir gerklės patinimą (angioneurozinę edemą), sunkų bėrimą ar sunkų niežėjimą (niežulį) (žr. 2 skyrių). Jeigu pasireiškė tokios reakcijos, nutraukite DIFICLIR vartojimą ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar artimiausią gydymo įstaigą.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) yra:

- vėmimas
- pykinimas
- vidurių užkietėjimas.

Kitas galimas šalutinis poveikis nurodytas toliau.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- sumažėjęs apetitas;
- galvos svaigimas, galvos skausmas;
- burnos džiūvimas, pakitęs skonis (disgeusija);
- pilvo pūtimo jausmas, vidurių pūtimas;
- bėrimas, niežėjimas (niežulys).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- veido ir gerklės patinimas (angioneurozinė edema), pasunkėjęs kvėpavimas (dusulys).

Papildomas šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams

- dilgėlinė.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti DIFICLIR

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

DIFICLIR sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra fidaksomicinas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 200 mg fidaksomicino.
- Pagalbinės medžiagos:
Tabletės šerdis: mikrokristalinė celiuliozė, pregelifikuotas krakmolai, hidroksipropilceliuliozė, butilhidroksitoluenas, karboksietilkrakmolo natrio druska ir magnio stearatas.
Plėvelė: polivinilo alkoholis, titano dioksidas (E171), talkas, polietilenglikolis ir lecitinas (sojų).

DIFICLIR išvaizda ir kiekis pakuotėje

DIFICLIR 200 mg plėvele dengtos tabletės yra kapsulės formos tabletės, baltos arba balkšvos spalvos, vienoje pusėje pažymėtos „FDX“, kitoje pusėje – „200“.

DIFICLIR tiekiamas:

100 x 1 plėvele dengtų tablečių aliuminio / aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.
20 x 1 plėvele dengtų tablečių aliuminio / aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

DIFICLIR taip pat tiekiamas granulių geriamajai suspensijai forma.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80

79618 Rheinfelden
Vokietija

Gamintojas

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Vokietija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

DIFICLIR 40 mg/ml granulės geriamajai suspensijai fidaksomicinas (*fidaxomicinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra DIFICLIR ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant DIFICLIR
3. Kaip vartoti DIFICLIR
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti DIFICLIR
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra DIFICLIR ir kam jis vartojamas

DIFICLIR yra antibiotikas, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos fidaksomicino.

DIFICLIR geriamoji suspensija vartojama suaugusiųjų, paauglių ir vaikų nuo gimimo iki 18 metų amžiaus, storosios žarnos gleivinės infekcijai, sukeltai tam tikros bakterijos, vadinamos *Clostridioides difficile*, gydyti. Ši sunki liga gali sukelti sunkų skausmingą viduriavimą. DIFICLIR naikina infekciją sukeliančias bakterijas ir padeda mažinti su infekcija susijusį viduriavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant DIFICLIR

DIFICLIR vartoti draudžiama

- jeigu yra alergija fidaksomicinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti DIFICLIR.

Jei manote, kad Jums gali pasireikšti sunki alerginė reakcija, pvz., pasunkėjęs kvėpavimas (dusulys), veido ar gerklės patinimas (angioneurozinė edema), stiprus odos išbėrimas, stiprus niežėjimas (niežulys) arba stipri dilgėlinė, nustokite vartoti DIFICLIR ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba artimiausią gydymo įstaigą (žr. 4 skyrių).

Jeigu Jūs esate alergiškas makrolidams (antibiotikų klasei), prieš vartodami šį vaistą, pasikonsultuokite su gydytoju. Jūsų gydytojas Jums pasakys, ar šis vaistas Jums tinkamas vartoti.

Jeigu Jūsų inkstų arba kepenų veikla sutrikusi, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Gydytojas pasakys, ar šis vaistas jums tinka.

Duomenų apie fidaksomicino vartojimą sunkiais ligos atvejais (pvz., sergant pseudomembraniniu kolitu) nepakanka. Gydytojas žinos, ar Jūsų liga yra sunki ir pasakys, ar šis vaistas Jums tinka.

Kiti vaistai ir DIFICLIR

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

DIFICLIR koncentracijai kraujyje gali turėti įtakos kiti Jūsų vartojami vaistai, taip pat kitų vaistų koncentracijai kraujyje gali turėti įtakos DIFICLIR. Pavyzdžiui, tai gali būti šie vaistai:

- ciklosporinas (vaistas, vartojamas organizmo imuninėms reakcijoms silpninti, pvz., po organo arba kaulų čiulpų transplantacijos, žynelinei ar egzamai, reumatoidiniam artritui arba nefroziniam sindromui gydyti);
- ketokonazolas (vaistas, vartojamas grybelinėms infekcijoms gydyti);
- eritromicinas (vaistas, vartojamas ausų, nosies, gerklės, krūtinės ir odos infekcijoms gydyti);
- klaritromicinas (vaistas, vartojamas krūtinės infekcijoms, gerklės ir sinusų infekcijoms, odos bei audinių infekcijoms ir *Helicobacter pylori* infekcijoms, susijusioms su dvylikapirštės žarnos uždegimu arba skrandžio opa, gydyti);
- verapamilis (vaistas, vartojamas aukštam kraujospūdžiui mažinti, krūtinės skausmo priepuoliams išvengti arba vartojamas po širdies priepuolio kitam priepuoliui išvengti);
- dronedaronas ir amjodaronas (vaistai, vartojami širdies ritmui kontroliuoti);
- dabigatrano eteksilatas (vaistas, vartojamas kraujo krešulių susidarymui išvengti po klubo arba kelio sąnario keitimo operacijos).

DIFICLIR negalima vartoti kartu su kuriuo nors iš šių vaistų, nebent taip nurodė gydytojas. Jeigu vartojate šiuos vaistus, prieš vartodami šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, DIFICLIR vartoti negalima, nebent kitaip nurodė gydytojas.

Taip yra dėl to, kad nežinoma, ar fidaksomicinas gali pakenkti jūsų kūdikiui.

Jeigu esate nėščia arba manote, kad galbūt esate nėščia, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nežinoma, ar fidaksomicinas išsiskiria į motinos pieną, tačiau manoma, kad neturėtų išsiskirti.

Jeigu žindote kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Manoma, kad DIFICLIR nedaro poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

DIFICLIR sudėtyje yra natrio benzoato (E211)

Viename šio vaisto geriamosios suspensijos mililitre yra 2,5 mg natrio benzoato (E 211). Natrio benzoatas (E 211) naujagimiams (iki 4 savaičių) gali sunkinti geltą (odos ir akių pageltimą).

DIFICLIR sudėtyje yra natrio

5 ml šios suspensijos yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti DIFICLIR

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas nustatys dozę priklausomai nuo jūsų svorio.

- Standartinis dozavimas pacientams, sveriantiems bent 12,5 kg, yra 200 mg (5 ml geriamosios suspensijos), vartojama du kartus per parą (kas 12 valandų) 10 dienų (žr. 1 schemą toliau). Gali būti, kad Jūsų gydytojas Jums paskyrė kintamą dozavimą. Rekomenduojamas kintamas dozavimas yra 1–5-ą dieną vaisto vartoti du kartus per parą. Nevartokite dozės 6-ą dieną, vėliau vartokite vieną kartą per parą, kas antrą parą 7–25-ą dienomis (taip pat žr. 2 schemą toliau).

1 schema - Standartinis dozavimas

DIENA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rytas	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
Vakaras	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

2 schema - Kintamas dozavimas

DIENA	1	2	3	4	5					
Rytas	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
Vakaras	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
DIENA	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml
DIENA	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 granulės geriamajai suspensijai

- Jokios dozės

Kita šio vaisto forma (tabletės) gali būti tinkamesnė vyresniems vaikams (pvz., paaugliams); klauskite gydytojo arba vaistininko.

Rekomenduojama dozė vaikams pagal kūno svorį:

Paciento svorio grupė	Mg vienoje dozėje (kas 12 valandų)	Fidaksomicino geriamosios suspensijos tūris (kas 12 valandų)
< 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 galite vartoti prieš valgį, valgio metu ar po jo.

Kaip vartoti DIFICLIR dozę geriamuoju švirkštu

Vaistininkas arba sveikatos priežiūros specialistas atiduos jums paruoštą DIFICLIR geriamąją suspensiją. Jei vaistas jums nebuvo pateiktas kaip suspensija, susisiekite su vaistininku arba sveikatos priežiūros specialistu.

Vartojimo instrukcija:

Kad būtumėte tikri, jog suvartosite reikiamą preparato kiekį, naudokite vaistininko ar sveikatos priežiūros specialisto pateiktą geriamąjį švirkštą ir adapterį. Jei geriamasis švirkštas ir adapteris jums nebuvo pateikti, kreipkitės į vaistininką arba sveikatos priežiūros specialistą.

Vaistininkas patars, kaip išmatuoti vaistą geriamuoju švirkštu. Prieš vartodami DIFICLIR geriamąją suspensiją, perskaitykite žemiau pateiktas instrukcijas.

1. Išimkite buteliuką iš šaldytuvo 15 minučių prieš vartojimą
2. Po 15 minučių 10 kartų švelniai pakratykite buteliuką ir palikite 1 minutę pastovėti.
3. Įsitikinkite, kad skystis tolygus, be nuosėdų (t.y. vienalytis)
4. Nuimkite dangtelį ir pritvirtinkite adapterį prie buteliuko pagal vaistininko ar sveikatos priežiūros specialisto rekomendacijas.
5. Įkiškite geriamojo švirkšto galiuką į adapterį, iki tol, kol jis tvirtai užsifiksuos.
6. 3 kartus pavartykite buteliuką ir apverskite buteliuką dugnu į viršų, kad švirkštas būtų apačioje.
7. Patraukite atgal geriamojo švirkšto stūmoklį ir iš apversto buteliuko pritraukite gydytojo nurodytą kiekį.
8. Atverskite buteliuką su švirkštu į vertikalią padėtį ir įsitikinkite, kad stūmoklis nejuda. Švelniai išimkite švirkštą iš adapterio ir patikrinkite, ar pritraukėte reikiamą dozę.

9. Lėtai išpilkite geriamąją suspensiją tiesiai į paciento burną, kol bus sušvirkštas visas skystas vaistas.
10. Jei jums buvo suteiktas įspaudžiamasis adapteris, palikite buteliuko adapterį buteliuko kaklelyje arba vykdykite vaistininko ar sveikatos priežiūros specialisto nurodymus.
11. Po vartojimo likusią suspensiją laikykite šaldytuve.
12. Norėdami pakartotinai naudoti geriamąjį švirkštą, praplaukite jį šiltu geriamuoju vandeniu (mažiausiai 3 kartus) arba tol, kol iš švirkšto tekės skaidrus vanduo. Kruopščiai nusauskite išorinius ir vidinius paviršius ir padėkite, kad išdžiūtų iki kito naudojimo.

Jei šį vaistą pradėjote vartoti lignoninėje, Jūsų vaistininkas ar sveikatos priežiūros specialistas Jus išleisdamas duos suspensijos, geriamąjį švirkštą ir adapterį.

Ką daryti pavartojus per didelę DIFICLIR dozę?

Jei pavartojote daugiau geriamosios suspensijos nei jums buvo nurodyta vartoti, kreipkitės į gydytoją. Turėkite vaisto pakuotę, kad gydytojas žinotų, ką vartojate.

Pamiršus pavartoti DIFICLIR

Kai tik prisiminsite, iš karto išgerkite geriamosios suspensijos. Tačiau jeigu jau beveik laikas vartoti kitą dozę, pamirštą dozę praleiskite. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti DIFICLIR

Nenustokite vartoti DIFICLIR, nebent taip patarė gydytojas.

Toliau vartokite šį vaistą, kol baigsis gydymo kursas, net jeigu jaučiatės geriau.

Jeigu per greitai nustosite gerti šį vaistą, infekcija gali atsinaujinti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Gali pasireikšti sunkios alerginės reakcijos, įskaitant pasunkėjusį kvėpavimą (dusulį), veido ir gerklės patinimą (angioneurozinę edemą), sunkų bėrimą ar sunkų niežėjimą (niežulį) (žr. 2 skyrių). Jeigu pasireiškė tokios reakcijos, nutraukite DIFICLIR vartojimą ir nedelsiant kreipkitės į gydytoją, vaistininką ar artimiausią gydymo įstaigą.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų) yra:

- vėmimas
- pykinimas
- vidurių užkietėjimas.

Kitas galimas šalutinis poveikis nurodytas toliau.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų)

- sumažėjęs apetitas;
- galvos svaigimas, galvos skausmas;
- burnos džiūvimas, pakitęs skonis (disgeusija);
- pilvo pūtimo jausmas, vidurių pūtimas;
- bėrimas, niežėjimas (niežulys).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- veido ir gerklės patinimas (angioneurozinė edema), pasunkėjęs kvėpavimas (dusulys).

Papildomas šalutinis poveikis vaikams ir paaugliams

- dilgėlinė

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema*. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti DIFICLIR

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

DIFICLIR jums pateikiama kaip geriamoji suspensija, kurią šaldytuve (2 °C–8 °C) galima laikyti iki 27 dienų. Nevartokite suspensijos pasibaigus tinkamumo laikui, nurodytam ant buteliuko etiketės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

DIFICLIR sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra fidaksomicinas.
- Pagalbinės medžiagos: mikrokristalinė celiuliozė, karboksietilkrakmolo natrio druska, ksantano lipai, citrinų rūgštis, natrio citratas, natrio benzoatas (žr. 2 skyrių), sukralozė ir įvairių uogų skonio kvapioji medžiaga

DIFICLIR išvaizda ir kiekis pakuotėje

DIFICLIR tiekiamas gintaro spalvos stikliniame buteliuke kaip baltos arba gelsvai baltos granulės geriamajai suspensijai ruošti. DIFICLIR vaistininkas arba sveikatos priežiūros specialistas jums pateiks kaip suspensiją, kuri bus balta arba gelsvai balta suspensija.

Pakuotėje nėra geriamojo švirkšto ir adapterio, skirtų naudoti su šiuo vaistu. Juos jums pateiks vaistininkas ar kitas sveikatos priežiūros specialistas.

DIFICLIR taip pat tiekiamas plėvele dengtų tablečių forma.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Vokietija

Gamintojas

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon,
BT63 5UA,
Didžioji Britanija (Jungtinė Karalystė)

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Vokietija

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Ši informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Paruošimo instrukcija:

1. Sukratykite stiklinį buteliuką, kad įsitikintumėte jog granulės laisvai juda ir nėra sulipusios.
2. Pamatuokite 105 ml išgryninto vandens ir įpilkite į stiklinį buteliuką. Atminkite, kad fidaksomicino granulių, sumaišytų su mineraliniu, vandentiekio vandeniu ar kitu skysčiu, stabilumas nebuvo nustatytas.
3. Uždarykite stiklinį buteliuką ir stipriai purtykite mažiausiai 1 minutę.
4. Patikrinkite, ar gautame skystyje ant buteliuko dugno nėra likusių sulipusių granulių ar gabalėlių. Jei pastebite sulipusių granulių ar jų gabalėlių, vėl stipriai purtykite buteliuką mažiausiai 1 minutę.
5. Palikite buteliuką pastovėti 1 minutę.
6. Patikrinkite, ar gauta homogeniška suspensija.
7. Ant buteliuko etiketės užrašykite paruoštos suspensijos galiojimo datą (paruoštos suspensijos tinkamumo laikas yra 27 dienos).
8. Prieš vartojimą ir jo metu buteliuką laikykite šaldytuvo temperatūros (2-8 °C).
9. Pasirinkite tinkamą geriamąjį švirkštą ir buteliuko adapterį, tinkantį skystiems vaistams dozuoti, kad išmatuotumėte reikiamą dozę.

Paruošta suspensija (110 ml) atrodoys balta arba gelsvai balta.

Sveikatos priežiūros specialistas turi parinkti tinkamą geriamąjį švirkštą ir adapterį, tinkančius skystiems vaistams vartoti, kad pacientas ar globėjas galėtų išmatuoti teisingą dozę. Adapteris turėtų būti tinkamas naudoti kartu su pasirinktu geriamuoju švirkštu ir atitikti buteliuko kaklelio dydį, pavyzdžiui, įspaudžiamas buteliuko adapteris (27 mm) arba universalus buteliuko adapteris.

Jei gydymas fidaksomicinu pradėtas ligoninėje ir pacientas išleidžiamas iš ligoninės nebaigus gydymo kurso, išvykstantis pacientas turi būti aprūpintas geriamąja suspensija ir tinkamu geriamuoju švirkštu bei adapteriu. Pacientai ar globėjai neturėtų ruošti geriamosios suspensijos namuose.

Rekomenduojama geriamojo švirkšto talpa matuojant geriamosios suspensijos dozę pateikta žemiau esančioje lentelėje.

Tiksliam dozavimui siūlomas geriamojo švirkšto tūris

Paskirtas dozavimo tūris	Rekomenduojama geriamojo švirkšto talpa
1 ml	1 ml geriamasis švirkštas
2-5 ml	5 ml geriamasis švirkštas

Jei įmanoma, ant geriamojo švirkšto pažymėkite arba paryškinkite padalą, atitinkančią tinkamą dozę (pagal dozavimo lentelę, pateiktą 3 skyriuje).

Vartojimas per enterinio maitinimo vamzdelį:

Jei vartojama per enterinio maitinimo vamzdelį, sveikatos priežiūros specialistas turi parinkti tinkamą vamzdelį. Nustatyta, kad enterinio maitinimo vamzdelis iš polivinilchlorido (PVC) ir poliuretano (PUR) yra suderinami su geriamąja suspensija. Rekomenduojami enterinio maitinimo vamzdelio dydžiai ir praplovimo vandeniu tūriai pateikti žemiau esančioje lentelėje.

Rekomenduojamas enterinio maitinimo vamzdelio dydis ir praplovimo tūris

Rekomenduojamas vamzdelio dydis (skersmuo)	Rekomenduojamas praplovimo tūris
4 Fr	bent 1 ml
5 Fr	bent 2 ml
6-7 Fr	bent 3 ml
8 Fr	bent 4 ml

* Pagal 120 cm vamzdelius