

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DIFICLIR 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg fidaksomicīna (*fidaxomicinum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Kapsulas formas 14 mm lielas tabletes baltā vai gandrīz baltā krāsā ar iespaidumu „FDX” vienā pusē un „200” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

DIFICLIR apvalkotās tabletes ir indicētas *Clostridioides difficile* infekcijas (CDI) ārstēšanai, kas pazīstamas arī kā *C. difficile* izraisīta caureja (CDIC) pieaugušajiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 12,5 kg (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Jāpievērš uzmanība oficiālajām vadlīnijām par piemērotu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Standarta deva

Ieteicamā deva ir 200 mg (viena tablete), ko lieto divas reizes dienā (ik pēc 12 stundām) 10 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

DIFICLIR 40 mg/ml granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai var lietot pieaugušie pacienti, kuriem ir grūtības norīt tabletes.

Pagarināta pulsēta deva

Fidaksomicīna 200 mg tabletes jālieto divas reizes dienā no 1. līdz 5. dienai (6. dienā tablete nav jālieto) un pēc tam vienu reizi dienā katru otro dienu no 7. līdz 25. dienai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja deva ir aizmirsta, izlaistā deva jālieto pēc iespējas ātrāk vai, ja laiks ir tuvu nākamās devas lietošanai, tad aizmirsto tableti izlaiž pavisam.

Īpašās pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Uzskatāms, ka devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Uzskata, ka devas pielāgošana nav nepieciešama. Tā kā klīniskie dati šajā populācijā ir ierobežoti, fidaksomicīns pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jālieto ar piesardzību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Uzskata, ka devas pielāgošana nav nepieciešama. Tā kā klīniskie dati šajā populācijā ir ierobežoti, fidaksomicīns pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem jālieto ar piesardzību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Ieteicamā deva bērniem ar ķermeņa masu vismaz 12,5 kg ir 200 mg, ko lieto divreiz dienā (reizi katrās 12 stundās) 10 dienas, lietojot apvalkotās tabletes vai granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Samazinātas devas ir ieteicamas pacientiem ar ķermeņa masu mazāku par 12,5 kg. Skatīt DIFICLIR 40 mg/ml granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai zāļu aprakstu.

Lietošanas veids

DIFICLIR ir paredzētas iekšķīgai lietošanai.

Apvalkotās tabletes jālieto veselas, uzdzerot ūdeni.

Tās var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas

Zināts par paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot smagu angioedēmu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja parādās smaga alerģiskā reakcija ārstēšanas laikā ar fidaksomicīnu, jāpārtrauc zāļu lietošana un jāveic vispārēji uzturoši pasākumi.

Dažiem pacientiem ar paaugstinātas jutības reakcijām, anamnēzē ir bijusi alerģija pret makrolīdiem.

Pacientiem ar zināmu paaugstinātu jutību pret makrolīdiem, fidaksomicīns jālieto ar piesardzību.

Nieru un aknu darbības traucējumi

Tā kā klīniskie dati ir ierobežoti, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem fidaksomicīns jālieto ar piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pseudomembranozs kolīts, zibensveida vai dzīvībai bīstama CDI

Tā kā klīniskie dati ir ierobežoti, pacientiem ar pseudomembranozo kolītu, zibensveida vai dzīvībai bīstamu CDI fidaksomicīns jālieto ar piesardzību.

Vienlaicīga spēcīgu P-glikoproteīna inhibitoru lietošana

Nav ieteicams lietot vienlaikus ar spēcīgiem P-glikoproteīna inhibitoriem, piemēram, ciklosporīnu, ketokonazolu, eritromicīnu, klaritromicīnu, verapamilu, dronedaronu un amiodaronu (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu). Gadījumā, ja fidaksomicīnu lieto vienlaikus ar spēcīgiem P-glikoproteīna inhibitoriem, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

Tikai viens pediatrijas pacients, kas jaunāks par 6 mēnešiem, klīniskajos pētījumos ir lietojis fidaksomicīnu. Tādēļ pacienti, kas jaunāki par 6 mēnešiem, jāārstē piesardzīgi.

C. difficile kolonizācijas vai toksīnu tests nav ieteicams bērniem līdz 1 gada vecumam, dēļ asimptomātiskas kolonizācijas izteiktā pārsvara, ja vien smaga caureja nav zīdaiņiem ar stāzes riska faktoriem, piemēram, Hiršprunga slimību, izoperētu anālo atrēziju vai citiem smagiem peristaltikas traucējumiem. Vienmēr jāmeklē alternatīva etioloģija un *C. difficile* enterokolīts ir jāpierāda.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

P-gp inhibitoru ietekme uz fidaksomicīnu

Fidaksomicīns ir P-gp substrāts. Nozīmējot vienlaicīgi vienu P-gp inhibitora ciklosporīna A un fidaksomicīna devu veseliem brīvprātīgajiem, konstatēja fidaksomicīna C_{max} un AUC paaugstināšanos attiecīgi 4 un 2 reizes, bet galvenā aktīvā metabolīta OP-1118 C_{max} un AUC paaugstinājās attiecīgi 9,5 un 4 reizes. Tā kā šīs iedarbības palielināšanās klīniskā nozīme nav skaidra, vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem, piemēram, ciklosporīnu, ketokonazolu, eritromicīnu, klaritromicīnu, verapamilu, dronedaronu un amiodaronu nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Fidaksomicīna ietekme uz P-gp substrātiem

Fidaksomicīns var būt vājš līdz vidēji stiprs zarnu P-gp inhibitors. Fidaksomicīnam (200 mg divas reizes dienā) bija neliela, bet klīniski nenozīmīga ietekme uz digoksīna iedarbību. Taču nevar izslēgt lielāku ietekmi uz P-gp substrātiem ar zemāku biopieejamību, kas ir jutīgāki pret zarnu P-gp inhibīciju, piemēram, dabigatrāna eteksilātu.

Fidaksomicīna ietekme uz citiem transportieriem

Fidaksomicīnam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz rosuvastatīna iedarbību, kas ir OATP2B1 (organisko anjonu transportējošais peptīds 2B1) un BCRP (krūts vēža rezistences proteīns) transportieru substrāts. Fidaksomicīna 200 mg devai, vienlaicīgi lietojot to divas reizes dienā ar vienreizēju 10 mg rosuvastatīna devu veselīgiem subjektiem, nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz rosuvastatīna AUC_{inf} .

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par fidaksomicīna lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti. Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no fidaksomicīna lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai fidaksomicīns un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Lai gan ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas tiek baroti ar krūti, nav paredzama, jo fidaksomicīna sistēmiskā iedarbība ir neliela, risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar fidaksomicīnu, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Vērtējot žurkām, fidaksomicīns neietekmēja fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

DIFICLIR neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās blakusparādības ir vemšana (1,2%), slikta dūša (2,7%) un aizcietējums (1,2%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1.tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai norādītas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar fidaksomicīna lietošanu divreiz dienā *C. difficile* infekcijas ārstēšanai, par kurām ziņots vismaz diviem pacientiem.

Nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

1. tabula: Nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi		izsitumi, nieze	paaugstinātas jutības reakcijas (angioedēma, aizdusa)
Vielmaiņas un uztures traucējumi		samazināta ēstgriba	
Nervu sistēmas traucējumi		reibonis, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	vemšana, slikta dūša, aizcietējums	vēdera apjoma palielināšanās, flatulence, sausa mute	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pēcreģistrācijas laikā ziņoja par akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, tādām kā angioedēma un aizdusa (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Fidaksomicīna drošums un efektivitāte tika novērtēti 136 pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam. Paredzams, ka nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smagums bērniem būs tāds pats kā pieaugušajiem. Papildus nevēlamām blakusparādībām, kas atspoguļotas 1.tabulā, ziņoja par nātrenes diviem gadījumiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas laikā par akūtas pārdozēšanas gadījumiem netika ziņots. Tomēr nevēlamo blakusparādību rašanās iespējamību nevar izslēgt un nepieciešamības gadījumā ir ieteicami vispārēji uzturoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi pret caureju un līdzekļi zarnu infekcijas un iekaisuma ārstēšanai, antibiotikas, ATK kods: A07AA12

Darbības mehānisms

Fidaksomicīns ir antibiotisks līdzeklis, kas pieder makrociklisko antibakteriālo līdzekļu grupai. Fidaksomicīns darbojas baktericīdi un inhibē RNS sintēzi baktēriju RNS polimerāzes ietekmē. Tas ietekmē RNS polimerāzi citā vietā nekā rifamicīni. Klostrīdiju RNS polimerāzes inhibīcija notiek koncentrācijā, kas ir 20 reizi zemāka nekā *E. coli* enzīmam (1 μM salīdzinājumā ar 20 μM), kas daļēji izskaidro nozīmīgo fidaksomicīna aktivitātes specifiskumu. Pierādīts, ka fidaksomicīns *in vitro* inhibē *C. difficile* sporulāciju.

Farmakokinētiskā/Farmakodinamiskā (FK/FD) attiecība

Fidaksomicīns ir lokālas darbības zāles. Kā lokāli lietojamam līdzeklim, sistēmisko FK/FD attiecību nav iespējams noteikt, tomēr *in vitro* dati liecina, ka fidaksomicīnam piemīt no laika atkarīga baktericīda iedarbība un ka laiks, kad koncentrācija pārsniedz MIK (minimālā inhibējošā koncentrācija), varētu būt raksturlielums, kas vislabāk raksturo iespējamo klīnisko efektivitāti.

Robežkoncentrācijas

Fidaksomicīns ir lokālas darbības zāles, kuras nevar lietot sistēmisku infekciju ārstēšanai, tādēļ klīniskas robežkoncentrācijas noteikšana nav nozīmīga. Fidaksomicīna un *C. difficile* epidemioloģiskā robežkoncentrācija, kas atšķir pirmatnējā tipa populāciju no izolātiem ar iegūtas rezistences iezīmēm, ir $\geq 1,0$ mg/l.

Antibakteriālais spektrs

Fidaksomicīns ir antibakteriāls līdzeklis ar šauru darbības spektru, kam piemīt baktericīda iedarbība pret *C. difficile*. Fidaksomicīna MIK₉₀ ir 0,25 mg/l pret *C. difficile*, un tā galvenā metabolīta, OP-1118, MIK₉₀ ir 8 mg/l. Gramnegatīvie mikroorganismi ir strukturāli nejutīgi pret fidaksomicīnu.

Ietekme uz zarnu mikrofloru

Pētījumos pierādīja, ka fidaksomicīna terapija neietekmēja *Bacteroides* vai citu nozīmīgu mikroorganismu sastāvdaļu koncentrāciju izkārnījumos CDI pacientiem.

Rezistences mehānisms

Nav zināmi pārnēsami elementi, kas radītu rezistenci pret fidaksomicīnu. Nav konstatēta arī krusteniska rezistence ar citu grupu antibiotiskiem līdzekļiem, tostarp ar β-laktāmiem, makrolīdiem,

metronidazolu, hinoloniem, rifampīnu un vankomicīnu. Specifiskas RNS polimerāzes mutācijas ir saistītas ar samazinātu jutību pret fidaksomicīnu.

Klīniskā efektivitāte pieaugušajiem

Fidaksomicīna efektivitāte tika novērtēta divos pivotālos, randomizētos, dubultmaskētos 3. fāzes pētījumos (pētījumi 003 un 004). Fidaksomicīnu salīdzināja ar iekšķīgi lietojamo vankomicīnu. Primārais mērķa kritērijs bija klīniskā atveseļošanās, kas novērtēta pēc 12 dienām.

Abos pētījumos tika pierādīts, ka fidaksomicīns ir vismaz līdzvērtīgs, salīdzinot ar vankomicīnu (skatīt 2. tabulu).

2. tabula: Pētījumu 003 un 004 apkopotie rezultāti

Protokolam atbilstošo pacientu populācija	Fidaksomicīns (200 mg divas reizes dienā 10 dienas)	Vankomicīns (125 mg četras reizes dienā 10 dienas)	95% Ticamības intervāls*
Klīniskā atveseļošanās	91,9% (442/481 pacients)	90,2% (467/518 pacienti)	(-1,8; 5,3)
Modificētā ārstēt paredzēto pacientu kopa (mITT – modified Intent-to-treat)	Fidaksomicīns (200 mg divas reizes dienā)	Vankomicīns (125 mg četras reizes dienā)	95% Ticamības intervāls*
Klīniskā atveseļošanās	87,9% (474/539 pacienti)	86,2% (488/566 pacienti)	(-2,3; 5,7)

*atkarībā no ārstēšanas

Kā sekundārais mērķa kritērijs tika novērtēts recidīvu rādītājs 30 dienu laikā pēc terapijas. Recidīvu rādītājs (tai skaitā slimības atkārtotāšanās) bija būtiski mazāks, lietojot fidaksomicīnu (14,1% salīdzinājumā ar 26,0% ar 95% TI [-16,8%, -6,8%]), tomēr šo pētījumu plānojums nebija prospektīvs, lai pierādītu atkārtotas inficēšanās ar jaunu celmu novēršanu.

Pivotālo klīnisko pētījumu pacientu populācijas raksturojums pieaugušajiem

Divos pivotālos klīniskajos pētījumos, kuros bija iesaistīti pacienti ar CDI, 47,9% (479/999) pacientu (no protokola populācijas) vecums bija ≥ 65 gadi, un 27,5% (275/999) pacientu pētījuma laikā tika vienlaicīgi ārstēti ar antibiotiskiem līdzekļiem. Divdesmit četri procenti pacientu sākotnējais stāvoklis atbilda vismaz vienam no trijiem šādiem smaguma novērtējuma kritērijiem: ķermeņa temperatūra $>38,5^{\circ}\text{C}$, leukocītu skaits >15000 vai kreatinīna rādītājs $\geq 1,5$ mg/dl. Pacienti ar zibensveida kolītu un pacienti ar daudzkārtējām CDI epizodēm (definētas kā vairāk nekā viena iepriekšēja epizode pēdējos 3 mēnešos) tika izslēgti no pētījumiem.

Pētījums ar pagarināto pulsēto fidaksomicīna dozēšanu (EXTEND)

EXTEND bija randomizēts, atklāts pētījums, kurā salīdzināja pagarināto pulsēto fidaksomicīna dozēšanu ar iekšķīgi lietojamo vankomicīnu. Primārais mērķa kritērijs bija uzturētā klīniskā atveseļošanās 30 dienas pēc ārstēšanas beigām (55. dienā fidaksomicīnam, 40. dienā vankomicīnam). Uzturētās klīniskās atveseļošanās rādītājs 30 dienas pēc ārstēšanas beigām bija nozīmīgi lielāka fidaksomicīnam salīdzinājumā ar vankomicīnu (skatīt 3. tabulu).

3. tabula: EXTEND pētījuma rezultāti

Modificētā ārstēt paredzēto pacientu kopa (mITT – modified Intent-to-treat)	Fidaksomicīns (200 mg divas reizes dienā 5 dienas, pēc tam 200 mg katru otro dienu)	Vankomicīns (125 mg četras reizes dienā 10 dienas)	95% Ticamības intervāls*
Klīniskā atveseļošanās 30 dienas pēc ārstēšanas beigām	70,1% (124/177 pacienti)	59,2% (106/179 pacienti)	(1,0; 20,7)

*atkarībā no ārstēšanas

Pagarinātas pulsētas fidaksomicīna dozēšanas pētījuma pacientu populācijas apraksts

Pētījumā piedalījās pieaugušie vecumā no 60 gadiem. Pacientu vecuma mediāna bija 75 gadi. 72% (257/356) bija saņēmuši citas antibiotikas pēdējo 90 dienu laikā. 36,5% bija smaga infekcija.

Pediatriskā populācija

Fidaksomicīna drošums un efektivitāte bērniem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam tika pētīti daudzcentru, pētniekam maskētā, randomizētā, paralēlās grupas pētījumā, kurā 148 pacienti tika randomizēti vai nu fidaksomicīna, vai vankomicīna saņemšanai, attiecībā 2:1. Kopumā 30, 49, 40 un 29 pacienti tika nejaušināti iedalīti vecuma grupās pēc dzimšanas attiecīgi līdz < 2 gadiem, no 2 līdz < 6 gadiem, no 6 līdz < 12 gadiem un no 12 līdz < 18 gadiem. Apstiprinātā klīniskā atbildes reakcija 2 dienas pēc ārstēšanas beigām bija līdzīga fidaksomicīna un vankomicīna grupai (77,6% salīdzinot ar 70,5% ar 7,5% punktu starpību un 95% TI ar starpību [-7,4%, 23,9%]). Recidīvu biežums 30 dienas pēc ārstēšanas beigām ar fidaksomicīnu bija skaitliski zemāks (11,8% salīdzinot ar 29,0%), bet biežuma starpība nav statistiski nozīmīga (punktu starpība -15,8% un 95% TI starpībai [-34,5%, 0,5%]). Abām terapijām bija līdzīgs drošuma profils.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Biopieejamība cilvēkiem nav zināma. Veseliem pieaugušajiem pēc 200 mg fidaksomicīna lietošanas C_{max} ir aptuveni 9,88 ng/ml un AUC_{0-t} - 69,5 ng•st/ml ar T_{max} 1,75 stundas. CDI pacientiem fidaksomicīna un tā galvenā metabolīta OP-1118 vidējā maksimālā koncentrācija plazmā ir 2 – 6 reizes augstāka nekā veseliem pieaugušajiem. Fidaksomicīna vai OP-1118 uzkrāšanās plazmā pēc 200 mg fidaksomicīna lietošanas ik pēc 12 stundām 10 dienas bija ļoti neliela.

Fidaksomicīna un OP-1118 C_{max} plazmā pēc treknas maltītes lietošanas bija par 22% un 33% zemāka nekā pēc tā lietošanas tukšā dūšā, bet iedarbības apjoms (AUC_{0-t}) bija līdzvērtīgs.

Fidaksomicīns un metabolīts OP-1118 ir P-gp substrāti.

In vitro pētījumos pierādīja, ka fidaksomicīns un metabolīts OP-1118 ir BCRP (krūts vēža rezistences proteīns), MRP2 (daudzzāļu rezistences proteīns 2) un OATP2B1 (organisko anjonu transportējošais peptīds 2B1) transportieru inhibitori, bet nav to substrāti. Klīniskas lietošanas apstākļos, fidaksomicīnam nav klīniski būtiskas ietekmes uz rosuvastatīna iedarbību, kas ir OATP2B1 un BCRP substrāts (skatīt 4.5. apakšpunktu). MRP2 inhibēšanas klīniskā nozīme vēl nav zināma.

Izkliede

Izkliedes tilpums cilvēkiem nav zināms, jo fidaksomicīna uzsūkšanās ir ļoti ierobežota.

Biotransformācija

Plaša metabolītu analīze plazmā nav veikta, jo fidaksomicīna sistēmiskās uzsūkšanās līmenis ir zems. Galvenais metabolīts OP-1118 veidojas izobutirilestera hidrolīzes ceļā. *In vitro* metabolisma pētījumos pierādīja, ka OP-1118 veidošanās nav atkarīga no CYP450 enzīmiem. Šim metabolītam piemīt arī antibakteriāla iedarbība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

In vitro fidaksomicīns neinducē vai neinhibē CYP450 enzīmus.

Eliminācija

Pēc vienreizējas fidaksomicīna 200 mg devas lietošanas lielākā daļa lietotās devas (vairāk nekā 92 %) konstatēta izkārnījumos fidaksomicīna vai tā metabolīta OP-1118 (66 %) veidā. Galvenie sistēmiski pieejamā fidaksomicīna izvadīšanas ceļi nav noskaidroti. Eliminācija ar urīnu ir nenozīmīga (<1 %).

Cilvēka urīnā konstatēja tikai ļoti nelielu OP-1118 līmeni, bet fidaksomicīnu nekonstatēja. Fidaksomicīna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 8 – 10 st.

Īpašās pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Koncentrācija plazmā gados vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadi) ir paaugstināta. Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā fidaksomicīna un OP-1118 līmenis bija aptuveni 2 reizes augstāks nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam. Šo atšķirību neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Pediatriskā populācija

Pēc apvalkoto tablešu lietošanas vidējais (SN – standarta novirze) līmenis plazmā bērniem no 6 līdz 18 gadu vecumam bija attiecīgi 48,53 (69,85) ng/ml un 143,63 (286,31) ng/ml fidaksomicīnam un tā galvenajam metabolītam OP-1118 1 līdz 5 stundas pēc devas lietošanas.

Iekaisīga zarnu slimība

Atklāta vienas grupas pētījuma, kurā bija iesaistīti pieauguši pacienti ar CDI un vienlaicīgi ar iekaisīgu zarnu slimību (IZS), dati neparādīja nozīmīgas fidaksomicīna vai tā galvenā metabolīta OP-1118 koncentrācijas plazmā atšķirības pacientiem ar iekaisīgu zarnu slimību salīdzinot ar pacientiem bez iekaisīgās zarnu slimības citos pētījumos. Maksimālie fidaksomicīna un OP-1118 līmeņi plazmā CDI pacientiem ar vienlaicīgu iekaisīgu zarnu slimību bija robežās, kurus novēroja CDI pacientiem bez iekaisīgas zarnu slimības.

Aknu darbības traucējumi

Ierobežoti dati par pieaugušiem pacientiem ar aktīvu hronisku aknu cirozi anamnēzē 3. fāzes pētījumos liecināja, ka fidaksomicīna un OP-1118 vidējais līmenis plazmā var būt aptuveni 2 un 3 reizes augstāks, attiecīgi, nekā pacientiem bez aknu cirozes.

Nieru darbības traucējumi

Ierobežoti dati liecina, ka pieaugušiem pacientiem ar samazinātu nieru funkciju (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min) un pacientiem ar normālu nieru funkciju (kreatinīna klīrenss ≥ 50 ml/min) būtisku atšķirību fidaksomicīna vai OP-1118 koncentrācijā plazmā nav.

Dzimums, ķermeņa masa un rase

Ierobežoti dati liecina, ka dzimumam, ķermeņa masai un rasei nav būtiskas ietekmes uz fidaksomicīna vai OP-1118 koncentrāciju plazmā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reproduktīvie un fertilitātes parametri neliecina par statistiski nozīmīgām atšķirībām žurkām, kas bija ārstētas ar fidaksomicīnu devās līdz 6,3 mg/kg dienā (intravenozi).

Juvenilā vecuma dzīvniekiem netika novēroti toksicitātes mērķa orgāni, un neklīniskajos pētījumos, kas varētu attiekties uz pediatriem pacientiem, nav novērots būtisks potenciālais risks.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols:

Mikrokristāliskā celuloze
Preželatinizēta kukurūzas ciete

Hidroksipropilceluloze
Butilēts hidroksitoluols
Nātrija cietes glikolāts
Magnija stearāts

Apvalks:

Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Polietilēnglikols
Lecitīns (sojas)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

100 x 1 apvalkotā tablete alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros.
20 x 1 apvalkotā tablete alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/733/003-004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 5. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 22. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DIFICLIR 40 mg/ml granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml suspensijas iekšķīgai lietošanai pēc tās sagatavošanas ar ūdeni satur 40 mg fidaksomicīna (*fidaxomicinum*)

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.
Baltas līdz dzeltenīgi baltas granulas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

DIFICLIR granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai ir indicētas *Clostridioides difficile* infekcijas (CDI) ārstēšanai, kas pazīstamas arī kā *C. difficile* izraisīta caureja (CDIC) pieaugušajiem un bērniem no dzimšanas līdz < 18 gadu vecumam (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Jāpievērš uzmanība oficiālajām vadlīnijām par piemērotu antibakteriālo līdzekļu lietošanu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pieaugušie

Standarta deva

Ieteicamā deva ir 200 mg (5 ml), ko lieto divas reizes dienā (ik pēc 12 stundām) 10 dienas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pagarināta pulsēta deva

Fidaksomicīna 40 mg/ml granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai (5 ml) jālieto divas reizes dienā no 1. līdz 5. dienai (6. dienā suspensija nav jālieto) un pēc tam vienu reizi dienā katru otro dienu no 7. līdz 25. dienai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ja deva ir aizmirsta, izlaistā deva jālieto pēc iespējas ātrāk vai, ja laiks ir tuvu nākamās devas lietošanai, tad aizmirsto suspensijas devu izlaiž pavisam.

Īpašās pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Uzskata, ka devas pielāgošana nav nepieciešama. Tā kā klīniskie dati šajā populācijā ir ierobežoti, fidaksomicīns pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem jālieto ar piesardzību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Uzskata, ka devas pielāgošana nav nepieciešama. Tā kā klīniskie dati šajā populācijā ir ierobežoti, fidaksomicīns pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem jālieto ar piesardzību (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Atbilstoši dozēšanai pediatriskai populācijai var lietot granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai vai apvalkotās tabletes.

Ieteicamā deva bērniem ar ķermeņa masu vismaz 12,5 kg ir 200 mg (5 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai), ko lieto divreiz dienā (reizi 12 stundās) 10 dienas.

Ieteicamā deva iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai bērniem pēc ķermeņa masas jālieto divas reizes dienā (reizi katrās 12 stundās) 10 dienas, kā attēlots tabulā zemāk.

1. tabula: Norādījumi suspensijas iekšķīgai lietošanai dozēšanai

Pacienta ķermeņa masa	mg vienā devā (ik pēc 12 stundām)	Fidaksomicīna iekšķīgi lietojamas suspensijas daudzums (ik pēc 12 stundām)
< 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

Lietošanas veids

DIFICLIR ir paredzētas iekšķīgai lietošanai (norijot vai caur enterālo barošanas zonde, lietojot šļirci, ja nepieciešams).

Granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Norādījumus par zāļu sagatavošanu pirms lietošanas un lietošanai caur parenterālo barošanas zonde, skatīt 6.6. apakšpunktā.

Iekšķīgi lietojamas suspensijas lietošanas instrukcija

Pudele jāizņem no ledusskapja 15 minūtes pirms lietošanas un apmēram 10 reizes viegli jāsakrata. Pēc sagatavošanas iekšķīgi lietojama suspensija jāievada tikai, lietojot šļirci iekšķīgai lietošanai un adapteri, ko piegādājis veselības aprūpes speciālists. Pēc katras lietošanas pudele jāuzglabā ledusskapī.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Paaugstinātas jutības reakcijas

Zināts par paaugstinātas jutības reakcijām, ieskaitot smagu angioedēmu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja parādās smaga alerģiskā reakcija ārstēšanas laikā ar fidaksomicīnu, jāpārtrauc zāļu lietošana un jāveic vispārēji uzturoši pasākumi.

Dažiem pacientiem ar paaugstinātas jutības reakcijām, anamnēzē ir bijusi alerģija pret makrolīdiem. Pacienti ar zināmu paaugstinātu jutību pret makrolīdiem, fidaksomicīns jālieto ar piesardzību.

Nieru un aknas darbības traucējumi

Tā kā klīniskie dati ir ierobežoti, pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai vidēji smagiem līdz smagiem aknu darbības traucējumiem fidaksomicīns jālieto ar piesardzību (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pseudomembranozs kolīts, zibensveida vai dzīvībai bīstama CDI

Tā kā klīniskie dati ir ierobežoti, pacientiem ar pseudomembranozo kolītu, zibensveida vai dzīvībai bīstamu CDI fidaksomicīns jālieto ar piesardzību.

Vienlaicīga spēcīgu P-glikoproteīna inhibitoru lietošana

Nav ieteicams lietot vienlaikus ar spēcīgiem P-glikoproteīna inhibitoriem, piemēram, ciklosporīnu, ketokonazolu, eritromicīnu, klaritromicīnu, verapamilu, dronedaronu un amiodaronu (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu). Gadījumā, ja fidaksomicīnu lieto vienlaikus ar spēcīgiem P-glikoproteīna inhibitoriem, jāievēro piesardzība.

DIFICLIR satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katros 5 ml suspensijas, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Pediatriskā populācija

Klīniskajos pētījumos fidaksomicīns tika lietots tikai vienam pediatriskam pacientam, kas jaunāks par 6 mēnešiem, un nevienam pacientam ar ķermeņa masu zem 4 kg. Tādēļ fidaksomicīns šiem pacientiem jālieto ar piesardzību.

C. difficile kolonizācijas vai toksīnu tests nav ieteicams bērniem līdz 1 gada vecumam, dēļ asimptomātiskas kolonizācijas izteiktā pārsvara, ja vien smaga caureja nav zīdaiņiem ar stāzes riska faktoriem, piemēram, Hiršprunga slimību, izoperētu anālo atrēziju vai citiem smagiem peristaltikas traucējumiem. Vienmēr jāmeklē alternatīva etioloģija un *C. difficile* enterokolīts ir jāpierāda.

Satur nātrija benzoātu

Šīs zāles satur 2,5 mg nātrija benzoāta (E 211) katrā ml suspensijas iekšķīgai lietošanai. Nātrija benzoāts (E 211) var pastiprināt dzelti (dzeltēna āda un acis) jaundzimušajiem (līdz 4 nedēļu vecumam).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

P-gp inhibitoru ietekme uz fidaksomicīnu

Fidaksomicīns ir P-gp substrāts. Lietojot vienlaicīgi vienu P-gp inhibitora ciklosporīna A un fidaksomicīna devu veseliem brīvprātīgajiem, konstatēja fidaksomicīna C_{max} un AUC paaugstināšanos attiecīgi 4 un 2 reizes, un galvenā aktīvā metabolīta OP-1118 C_{max} un AUC paaugstinājās attiecīgi 9,5 un 4 reizes. Tā kā šīs iedarbības palielināšanās klīniskā nozīme nav skaidra, vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem P-gp inhibitoriem, tādiem kā, ciklosporīnu, ketokonazolu, eritromicīnu, klaritromicīnu, verapamilu, dronedaronu un amiodaronu nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Fidaksomicīna ietekme uz P-gp substrātiem

Fidaksomicīns var būt vājš līdz vidēji stiprs zamu P-gp inhibitors. Fidaksomicīnam (200 mg divas reizes dienā) bija neliela, bet klīniski nenožīmīga ietekme uz digoksīna iedarbību. Taču nevar izslēgt lielāku ietekmi uz P-gp substrātiem ar zemāku biopieejamību, kas ir jutīgāki pret zamu P-gp inhibīciju, piemēram, dabigatrāna eteksilātu.

Fidaksomicīna ietekme uz citiem transportieriem

Fidaksomicīnam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz rosuvastatīna iedarbību, kas ir OATP2B1 (organisko anjonu transportējošais peptīds 2B1) un BCRP (krūts vēža rezistences proteīns) transportieru substrāts. Fidaksomicīna 200 mg devai, vienlaicīgi lietojot to divas reizes dienā ar vienreizēju 10 mg rosuvastatīna devu veseliem subjektiem, nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz rosuvastatīna AUC_{inf}.

Pediatriskā populācija

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par fidaksomicīna lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti. Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no fidaksomicīna lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai fidaksomicīns un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Lai gan ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kas tiek baroti ar krūti, nav paredzama, jo fidaksomicīna sistēmiskā iedarbība ir neliela, risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem nevar izslēgt. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar fidaksomicīnu, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Vērtējot žurkām, fidaksomicīns neietekmēja fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

DIFICLIR neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Biežākās blakusparādības ir vemšana (1,2%), slikta dūša (2,7%) un aizcietējums (1,2%).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

2. tabulā atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai norādītas nevēlamās blakusparādības, kas saistītas ar fidaksomicīna lietošanu divreiz dienā *C. difficile* infekcijas ārstēšanai, par kurām ziņots vismaz diviem pacientiem.

Nevēlamo blakusparādību biežums ir definēts šādi: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

2. tabula: Nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi		izsitumi, nieze	paaugstinātas jutības reakcijas (angioedēma, aizdusa)
Vielmaiņas un uztures traucējumi		samazināta ēstgriba	
Nervu sistēmas traucējumi		reibonis, galvassāpes, garšas sajūtas traucējumi	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	vemšana, slikta dūša, aizcietējums	vēdera apjoma palielināšanās, flatulence, sausa mute	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pēcreģistrācijas laikā ziņoja par akūtām paaugstinātas jutības reakcijām, tādām kā angioedēma un aizdusa (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Fidaksomicīna drošums un efektivitāte tika novērtēti 136 pacientiem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam. Paredzams, ka nevēlamo blakusparādību biežums, veids un smagums bērniem būs tāds pats kā pieaugušajiem. Papildus nevēlamām blakusparādībām, kas atspoguļotas 2.tabulā, ziņoja par nātrenes diviem gadījumiem.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas laikā par akūtas pārdozēšanas gadījumiem netika ziņots. Tomēr nevēlamo blakusparādību rašanās iespējamību nevar izslēgt un nepieciešamības gadījumā ir ieteicami vispārēji uzturoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: līdzekļi pret caureju un līdzekļi zarnu infekcijas un iekaisuma ārstēšanai, antibiotikas, ATĶ kods: A07AA12

Darbības mehānisms

Fidaksomicīns ir antibiotisks līdzeklis, kas pieder makrociklisko antibakteriālo līdzekļu grupai. Fidaksomicīns darbojas baktericīdi un inhibē RNS sintēzi baktēriju RNS polimerāzes ietekmē. Tas ietekmē RNS polimerāzi citā vietā nekā rifamicīni. Klostrīdiju RNS polimerāzes inhibīcija notiek koncentrācijā, kas ir 20 reižu zemāka nekā *E. coli* enzīmam (1 µM salīdzinājumā ar 20 µM), kas daļēji

izskaidro nozīmīgo fidaksomicīna aktivitātes specifiskumu. Pierādīts, ka fidaksomicīns *in vitro* inhibē *C. difficile* sporulāciju.

Farmakokinētiskā/Farmakodinamiskā (FK/FD) attiecība

Fidaksomicīns ir lokālas darbības zāles. Kā lokāli lietojamam līdzeklim, sistēmisko FK/FD attiecību nav iespējams noteikt, tomēr *in vitro* dati liecina, ka fidaksomicīnam piemīt no laika atkarīga baktericīda iedarbība un ka laiks, kad koncentrācija pārsniedz MIK (minimālā inhibējošā koncentrācija), varētu būt raksturlielums, kas vislabāk raksturo iespējamo klīnisko efektivitāti.

Robežkoncentrācijas

Fidaksomicīns ir lokālas darbības zāles, kuras nevar lietot sistēmisku infekciju ārstēšanai, tādēļ klīniskas robežkoncentrācijas noteikšana nav nozīmīga. Fidaksomicīna un *C. difficile* epidemioloģiskā robežkoncentrācija, kas atšķir pirmatnējā tipa populāciju no izolātiem ar iegūtas rezistences iezīmēm, ir $\geq 1,0$ mg/l.

Antibakteriālais spektrs

Fidaksomicīns ir antibakteriāls līdzeklis ar šauru darbības spektru, kam piemīt baktericīda iedarbība pret *C. difficile*. Fidaksomicīna MIK₉₀ ir 0,25 mg/l pret *C. difficile*, un tā galvenā metabolīta, OP-1118, MIK₉₀ ir 8 mg/l. Gramnegatīvie mikroorganismi ir strukturāli nejutīgi pret fidaksomicīnu.

Ietekme uz zarnu mikrofloru

Pētījumos pierādīja, ka fidaksomicīna terapija neietekmēja *Bacteroides* vai citu nozīmīgu mikroorganismu sastāvdaļu koncentrāciju izkārnījumos CDI pacientiem.

Rezistences mehānisms

Nav zināmi pārnēsami elementi, kas radītu rezistenci pret fidaksomicīnu. Nav konstatēta arī krusteniska rezistence ar citu grupu antibiotiskiem līdzekļiem, tostarp ar β -laktāmiem, makrolīdiem, metronidazolu, hinoloniem, rifampīnu un vankomicīnu. Specifiskas RNS polimerāzes mutācijas ir saistītas ar samazinātu jutību pret fidaksomicīnu.

Klīniskā efektivitāte pieaugušajiem

Fidaksomicīna efektivitāte tika novērtēta divos pivotālos, randomizētos, dubultmaskētos 3. fāzes pētījumos (pētījumi 003 un 004). Fidaksomicīnu salīdzināja ar iekšķīgi lietojamo vankomicīnu. Primārais mērķa kritērijs bija klīniskā atveseļošanās, kas novērtēta pēc 12 dienām.

Abos pētījumos tika pierādīts, ka fidaksomicīns ir vismaz līdzvērtīgs, salīdzinot ar vankomicīnu (skatīt 3. tabulu).

3. tabula: Pētījumu 003 un 004 apkopotie rezultāti

Protokolam atbilstošo pacientu populācija	Fidaksomicīns (200 mg divas reizes dienā 10 dienas)	Vankomicīns (125 mg četras reizes dienā 10 dienas)	95% Ticamības intervāls*
Klīniskā atveseļošanās	91,9% (442/481 pacienti)	90,2% (467/518 pacienti)	(-1,8; 5,3)
Modificētā ārstēt paredzēto pacientu kopa (mITT – modified Intent-to-treat)	Fidaksomicīns (200 mg divas reizes dienā)	Vankomicīns (125 mg četras reizes dienā)	95% Ticamības intervāls*

Klīniskā atveseļošanās	87,9% (474/539 pacienti)	86,2% (488/566 pacienti)	(-2,3; 5,7)
------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-------------

* atkarībā no ārstēšanas

Kā sekundārais mērķa kritērijs tika novērtēts recidīvu rādītājs 30 dienu laikā pēc terapijas. Recidīvu rādītājs (tai skaitā slimības atkārtotās) bija būtiski mazāks, lietojot fidaksomicīnu (14,1% salīdzinājumā ar 26,0% ar 95% TI [-16,8%; -6,8%]), tomēr šo pētījumu plānojums nebija prospektīvs, lai pierādītu atkārtotas inficēšanās ar jaunu celmu novēršanu.

Pivotālo klīnisko pētījumu pacientu populācijas raksturojums pieaugušajiem

Divos pivotālos klīniskajos pētījumos, kuros bija iesaistīti pacienti ar CDI, 47,9% (479/999) pacientu (no protokola populācijas) vecums bija ≥ 65 gadi, un 27,5% (275/999) pacientu pētījuma laikā tika vienlaicīgi ārstēti ar antibiotiskiem līdzekļiem. Divdesmit četri procenti pacientu sākotnējais stāvoklis atbilda vismaz vienam no trijiem šādiem smaguma novērtējuma kritērijiem: ķermeņa temperatūra $>38,5^{\circ}\text{C}$, leukocītu skaits >15000 vai kreatinīna rādītājs $\geq 1,5$ mg/dl. Pacienti ar zibensveida kolītu un pacienti ar daudzkārtējām CDI epizodēm (definētas kā vairāk nekā viena iepriekšēja epizode pēdējos 3 mēnešos) tika izslēgti no pētījumiem.

Pētījums ar pagarināto pulsēto fidaksomicīna dozēšanu (EXTEND)

EXTEND bija randomizēts, atklāts pētījums, kurā salīdzināja pagarināto pulsēto fidaksomicīna dozēšanu ar iekšķīgi lietojamo vankomicīnu. Primārais mērķa kritērijs bija uzturētā klīniskā atveseļošanās 30 dienas pēc ārstēšanas beigām (55. dienā fidaksomicīnam, 40. dienā vankomicīnam). Uzturētās klīniskās atveseļošanās rādītājs 30 dienas pēc ārstēšanas beigām bija nozīmīgi lielāks fidaksomicīnam salīdzinājumā ar vankomicīnu (skatīt 4. tabulu).

4. tabula: EXTEND pētījuma rezultāti

Modificētā ārstēt paredzēto pacientu kopa (MITT – modified Intent-to-treat)	Fidaksomicīns (200 mg divas reizes dienā 5 dienas, pēc tam 200 mg katru otro dienu)	Vankomicīns (125 mg četras reizes dienā 10 dienas)	95% Ticamības intervāls*
Klīniskā atveseļošanās 30 dienas pēc ārstēšanas beigām	70,1% (124/177 pacienti)	59,2% (106/179 pacienti)	(1,0; 20,7)

* atkarībā no ārstēšanas

Pagarinātas pulsētas fidaksomicīna dozēšanas pētījuma pacientu populācijas apraksts

Pētījumā piedalījās pieaugušie vecumā no 60 gadiem. Pacientu vecuma mediāna bija 75 gadi. 72% (257/356) saņēma citas antibiotikas pēdējo 90 dienu laikā. 36,5% bija smaga infekcija.

Pediatriskā populācija

Fidaksomicīna drošums un efektivitāte bērniem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam, tika pētīti daudzcentru, pētniekam maskētā, randomizētā, paralēlās grupas pētījumā, kurā 148 pacienti tika randomizēti vai nu fidaksomicīna, vai vankomicīna saņemšanai, attiecībā 2:1. Kopumā 30, 49, 40 un 29 pacienti tika nejaušināti iedalīti vecuma grupās pēc dzimšanas attiecīgi līdz < 2 gadiem, no 2 līdz < 6 gadiem, no 6 līdz < 12 gadiem un no 12 līdz < 18 gadiem. Apstiprinātā klīniskā atbildes reakcija 2 dienas pēc ārstēšanas beigām bija līdzīga fidaksomicīna un vankomicīna grupā (77,6% salīdzinot ar 70,5% ar 7,5% punktu starpību un 95% TI ar starpību [-7,4%; 23,9%]). Recidīvu biežums 30 dienas pēc ārstēšanas beigām ar fidaksomicīnu bija skaitliski zemāks (11,8%, salīdzinot ar 29,0%), bet biežuma starpība nav statistiski nozīmīga (punktu starpība -15,8% un 95% TI starpībai [-34,5%, 0,5%]). Abām terapijām bija līdzīgs drošuma profils.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Biopieejamība cilvēkiem nav zināma. Veseliem pieaugušajiem pēc 200 mg fidaksomicīna apvalkoto tablešu lietošanas C_{max} ir aptuveni 9,88 ng/ml un AUC_{0-t} - 69,5 ng•st/ml ar T_{max} 1,75 stundas. CDI pacientiem fidaksomicīna un tā galvenā metabolīta OP-1118 vidējā maksimālā koncentrācija plazmā ir 2 – 6 reizes augstāka nekā veseliem pieaugušajiem. Fidaksomicīna vai OP-1118 uzkrāšanās plazmā pēc 200 mg fidaksomicīna lietošanas ik pēc 12 stundām 10 dienas bija ļoti neliela.

Fidaksomicīna un OP-1118 C_{max} plazmā pēc treknas maltītes lietošanas bija par 22% un 33% zemāka nekā pēc tā lietošanas tukšā dūšā, bet iedarbības apjoms (AUC_{0-t}) bija līdzvērtīgs.

Fidaksomicīns un metabolīts OP-1118 ir P-gp substrāti.

In vitro pētījumos pierādīja, ka fidaksomicīns un metabolīts OP-1118 ir BCRP (krūts vēža rezistences proteīns), MRP2 (daudzzāļu rezistences proteīns 2) un OATP2B1 (organisko anjonu transportējošais peptīds 2B1) transportieru inhibitori, bet nav to substrāti. Klīniskas lietošanas apstākļos, fidaksomicīnam nav klīniski būtiskas ietekmes uz rosuvastatīna iedarbību, kas ir OATP2B1 un BCRP substrāts (skatīt 4.5. apakšpunktu). MRP2 inhibēšanas klīniskā nozīme vēl nav zināma.

Izkliede

Izkliedes tilpums cilvēkiem nav zināms, jo fidaksomicīna uzsūkšanās ir ļoti ierobežota.

Biotransformācija

Plaša metabolītu analīze plazmā nav veikta, jo fidaksomicīna sistēmiskās uzsūkšanās līmenis ir zems. Galvenais metabolīts OP-1118 veidojas izobutirilestera hidrolīzes ceļā. *In vitro* metabolisma pētījumos pierādīja, ka OP-1118 veidošanās nav atkarīga no CYP450 enzīmiem. Šim metabolītam piemīt arī antibakteriāla iedarbība (skatīt 5.1. apakšpunktu).

In vitro fidaksomicīns neinducē vai neinhibē CYP450 enzīmus.

Eliminācija

Pēc vienreizējas fidaksomicīna 200 mg devas lietošanas lielākā daļa lietotās devas (vairāk nekā 92 %) konstatēta izkārnījumos fidaksomicīna vai tā metabolīta OP-1118 (66 %) veidā. Galvenie sistēmiski pieejamā fidaksomicīna izvadīšanas ceļi nav noskaidroti. Eliminācija ar urīnu ir nenozīmīga (<1 %). Cilvēka urīnā konstatēja tikai ļoti nelielu OP-1118 līmeni, bet fidaksomicīnu nekonstatēja. Fidaksomicīna eliminācijas pusperiods ir aptuveni 8 – 10 st.

Īpašās pacientu grupas

Pediatriskā populācija

Pēc iekšķīgi lietojamās suspensijas lietošanas vidējais (SN – standarta novirze) līmenis plazmā bērniem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam bija attiecīgi 34,60 (57,79) ng/ml un 102,38 (245,19) ng/ml fidaksomicīnam un tā galvenajam metabolītam OP-1118 1 līdz 5 stundas pēc devas lietošanas.

Gados vecāki cilvēki

Koncentrācija plazmā gados vecākiem cilvēkiem (≥ 65 gadi) ir paaugstināta. Pacientiem ≥ 65 gadu vecumā fidaksomicīna un OP-1118 līmenis bija aptuveni 2 reizes augstāks nekā pacientiem līdz 65 gadu vecumam. Šo atšķirību neuzskata par klīniski nozīmīgu.

Iekaisīga zarnu slimība

Atklāta vienas grupas pētījuma, kurā bija iesaistīti pieauguši pacienti ar CDI un vienlaicīgi ar iekaisīgu zarnu slimību (IZS), lietojot tablešu formu, dati neparādīja nozīmīgas fidaksomicīna vai tā galvenā metabolīta OP-1118 koncentrācijas plazmā atšķirības pacientiem ar iekaisīgu zarnu slimību salīdzinot ar pacientiem bez iekaisīgās zarnu slimības citos pētījumos. Maksimālie fidaksomicīna un OP-1118 līmeņi plazmā CDI pacientiem ar vienlaicīgu iekaisīgu zarnu slimību bija robežās, kurus novēroja CDI pacientiem bez iekaisīgas zarnu slimības.

Aknu darbības traucējumi

Ierobežoti dati par pieaugušiem pacientiem ar aktīvu hronisku aknu cirozi anamnēzē, lietojot tablešu formu, 3. fāzes pētījumos liecināja, ka fidaksomicīna un OP-1118 vidējais līmenis plazmā var būt aptuveni 2 un 3 reizes augstāks, attiecīgi, nekā pacientiem bez aknu cirozes.

Nieru darbības traucējumi

Ierobežoti dati liecina, ka pieaugušiem pacientiem ar samazinātu nieru funkciju (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min) un pacientiem ar normālu nieru funkciju (kreatinīna klīrenss $\geq$ 50 ml/min), lietojot tablešu formu, būtisku atšķirību fidaksomicīna vai OP-1118 koncentrācijā plazmā nav.

Dzimums, ķermeņa masa un rase

Ierobežoti dati liecina, ka dzimumam, ķermeņa masai un rasei nav būtiskas ietekmes uz fidaksomicīna vai OP-1118 koncentrāciju plazmā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Reproduktīvie un fertilitātes parametri neliecina par statistiski nozīmīgām atšķirībām žurkām, kas bija ārstētas ar fidaksomicīnu devās līdz 6,3 mg/kg dienā (intravenozi).

Juvenilā vecuma dzīvniekiem netika novēroti toksicitātes mērķa orgāni, un neklīniskajos pētījumos, kas varētu attiekties uz pediatriem pacientiem, nav novērots būtisks potenciālais risks.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Mikrokristāliskā celuloze
Nātrija cietes glikolāts
Ksantāna sveķi
Citronskābe
Nātrija citrāts
Nātrija benzoāts (E211)
Sukraloze
Jauktu ogu aromātviena

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

Sagatavota suspensija ledusskapī (2°C - 8°C) ir stabila 27 dienas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši temperatūras uzglabāšanas apstākļi.
Uzglabāšanas nosacījumus pēc sagatavošanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dzintara krāsas stikla pudele ar polipropilēna bērniem neatveramu vāciņu, kas ievietota alumīnija paciņā un satur 7,7 g granulu iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

DIFICLIR granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai farmaceitam vai citam veselības aprūpes speciālistam jāpagatavo pirms to izsniegšanas pacientam. Pacienti vai aprūpētāji nedrīkst mājās pagatavot suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Sagatavošanas instrukcija:

1. Sakratiet stikla pudeli, lai nodrošinātu, ka granulas brīvi pārvietojas un granulas nav salīpušas kopā.
2. Nomēriet 105 ml attīrīta ūdens un pievienojiet to stikla pudelei. Ņemiet vērā, ka fidaksomicīna granulu stabilitāte, kas suspendētas minerālūdenī, krāna ūdenī vai citos šķidrumos, nav noteikta.
3. Aizveriet stikla pudeli un kārtīgi sakratiet vismaz 1 minūti.
4. Pārlicinieties, ka iegūtajā šķidrumā pudeles apakšā nav palikušas salīpušas granulas vai kādi gabaliņi. Ja redzat salīpušas granulas vai kādus gabaliņus, stikla pudeli vēlreiz enerģiski kratiet vismaz 1 minūti.
5. Ļaujiet pudelei nostāvēties 1 minūti.
6. Pārbaudiet, vai ir iegūta viendabīga suspensija.
7. Uz pudeles etiķetes uzrakstiet sagatavotās suspensijas derīguma termiņu (sagatavotās suspensijas derīguma termiņš ir 27 dienas).
8. Pirms lietošanas un tās laikā pudeli uzglabāt ledusskapī (2 – 8°C).
9. Izvēlieties atbilstošu šļirci iekšķīgai lietošanai un pudeles adapteri, kas piemēroti šķidru zāļu lietošanai, lai nomērītu pareizo devu.

Pēc sagatavošanas suspensija (110 ml) būs balta vai dzeltenīgi balta.

Veselības aprūpes speciālistam jāizvēlas tirdzniecībā pieejama šļirce iekšķīgai lietošanai un adapteris, kas piemēroti šķidro zāļu lietošanai, lai pacients vai aprūpētājs varētu nomērīt pareizo devu. Adapterim jābūt piemērotam lietošanai kopā ar izvēlēto šļirci iekšķīgai lietošanai un piemērotam pudeles kakla izmēram, piemēram, iespīezamais pudeļu adapteris (27 mm) vai universālais pudeles adapteris.

Gadījumā, ja ārstēšana ar fidaksomicīnu tika uzsākta slimnīcā un pacients tiek izrakstīts pirms ārstēšanas beigām, pacientam jānodrošina iekšķīgi lietojama suspensija un piemēroti šļirce iekšķīgai lietošanai un adapteris. Pacienti vai aprūpētāji nedrīkst mājās pagatavot suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Ieteicamais šļirces iekšķīgai lietošanai tilpums suspensijas iekšķīgai lietošanai devas noteikšanai ir atspoguļots zemāk esošajā tabulā.

5. tabula: Ieteicamais šļirces iekšķīgai lietošanai tilpums precīzai dozēšanai

Izrakstītais devas tilpums	Ieteicamais šļirces iekšķīgai lietošanai tilpums
1 ml	1 ml šļirce iekšķīgai lietošanai
2 – 5 ml	5 ml šļirce iekšķīgai lietošanai

Ja iespējams, uz šļirces iekšķīgai lietošanai atzīmējiet vai iezīmējiet gradāciju, kas atbilst attiecīgajai devai (saskaņā ar dozēšanas tabulu 4.2. apakšpunktā).

Lietošana caur enterālo barošanas zonde:

Gadījumā, ja nepieciešams lietot caur enterālo barošanas zonde, veselības aprūpes speciālistam jāizvēlas tirdzniecībā pieejama piemērota zonde. Pierādīts, ka parenterālās zondes izgatavotas no polivinilhlorīda (PVH) un poliuretāna (PUR) ir piemērotas iekšķīgi lietojamai suspensijai. Ieteicamais enterālās barošanas zondes izmērs un ūdens skalošanas tilpums ir norādīti tabulā zemāk.

6. tabula: Ieteicamais enterālās barošanas zondes izmērs un ūdens skalošanas tilpums

Ieteicamais zondes izmērs (diametrs)	Ieteicamais skalošanas tilpums*
4 Fr	vismaz 1 ml
5 Fr	vismaz 2 ml
6 – 7 Fr	vismaz 3 ml
8 Fr	vismaz 4 ml

*Pamatojoties uz zondes 120 cm

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/11/733/005

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2011. gada 5. decembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 22. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

DIFICLIR apvalkotās tabletes

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Vācija

DIFICLIR granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7.punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DIFICLIR 200 mg apvalkotās tabletes
fidaxomicinum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra apvalkotā tablete satur 200 mg fidaksomicīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 x 1 apvalkotā tablete
20 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/11/733/003 100 x 1 apvalkotā tablete
EU/1/11/733/004 20 x 1 apvalkotā tablete

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

difclir 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DIFICLIR 200 mg apvalkotās tabletes
fidaxomicinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Tillotts

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DIFICLIR 40 mg/ml granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
fidaxomicinum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 ml sagatavotas suspensijas satur 40 mg fidaksomicīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātrija benzoātu (E211). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
1 pudele satur 7,7 g granulu vai 110 ml iekšķīgi lietojamas suspensijas pēc sagatavošanas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai pēc sagatavošanas.
Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.
Izmantojiet šļirci iekšķīgai lietošanai un adapteri, ko piegādājis farmaceits vai veselības aprūpes speciālists.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Sagatavoto suspensiju var uzglabāt 27 dienas.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Sagatavotā suspensija: uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/11/733/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

dificlir 40 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

PACIŅA UN PUDELE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

DIFICLIR 40 mg/ml granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
fidaxomicinum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

1 ml sagatavotas suspensijas satur 40 mg fidaksomicīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātrija benzoātu (E211). Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai
1 pudele satur 7,7 g granulu vai 110 ml iekšķīgi lietojamas suspensijas pēc sagatavošanas.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai pēc sagatavošanas.
Pirms lietošanas kārtīgi sakratīt.
Izmantojiet šļirci iekšķīgai lietošanai un adapteri, ko piegādājis farmaceits vai veselības aprūpes speciālists.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP
Sagatavoto suspensiju var uzglabāt 27 dienas.
Sagatavotās suspensijas derīguma termiņš:

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
Sagatavotā suspensija: uzglabāt ledusskapī.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Tillotts

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/11/733/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

DIFICLIR 200 mg apvalkotās tabletes *fidaxomicinum*

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4.punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir DIFICLIR un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms DIFICLIR lietošanas
3. Kā lietot DIFICLIR
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt DIFICLIR
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir DIFICLIR un kādam nolūkam tās lieto

DIFICLIR ir antibiotisks līdzeklis, kas satur aktīvo vielu fidaksomicīnu.

DIFICLIR apvalkotās tabletes lieto pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem ar ķermeņa masu vismaz 12,5 kg, lai ārstētu resnās zarnas gļotādas infekcijas, ko izraisījusi noteikta baktērija, ko dēvē par *Clostridioides difficile*. Šī nopietnā slimība var izraisīt sāpīgu, smagu caureju. DIFICLIR darbojas, iznīcinot baktērijas, kuras izraisa infekciju, un palīdz samazināt ar to saistīto caureju.

2. Kas Jums jāzina pirms DIFICLIR lietošanas

Nelietojiet DIFICLIR šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret fidaksomicīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms DIFICLIR lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums liekas, ka Jums varētu būt smaga alerģiska reakcija, piemēram, apgrūtināta elpošana (aizdusa), sejas vai rīkles pietūkums (angioedēma), izteikti izsitumi, spēcīga nieze (*pruritus*) vai smaga nātrene (urtikārija), pārtrauciet DIFICLIR lietošanu un nekavējoties vērsieties pie Jūsu ārsta, farmaceita vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā pēc medicīniskā padoma (skatīt 4. punktu).

Ja Jums ir alerģija pret makrolīdiem (antibiotiku grupa), pirms šo zāļu lietošanas Jums jākonsultējas ar ārstu. Ārsts Jums paskaidros, vai šīs zāles ir piemērotas Jums.

Ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi, konsultējieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas. Ārsts Jums pateiks, vai šīs zāles ir Jums piemērotas.

Pieejamie dati par fidaksomicīna lietošanu smagos slimības (piemēram, pseidomembranozs kolīts) gadījumos ir ierobežoti. Jūsu ārsts zinās, vai Jūsu slimība ietilpst smago slimību kategorijā un vai šīs zāles Jums ir piemērotas.

Bērni un pusaudži

Nedodiet šīs zāles bērniem ar ķermeņa masu zem 12,5 kg, tāpēc ka šiem bērniem nepieciešama mazāka deva. Šiem pacientiem atbilstoši dozēšanai var lietot DIFICLIR granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Citas zāles un DIFICLIR

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

DIFICLIR koncentrāciju asinīs var ietekmēt citas zāles, kuras Jūs lietojāt, kā arī citu zāļu koncentrāciju asinīs var ietekmēt DIFICLIR lietošana. Pie tādām zālēm pieder, piemēram:

- ciklosporīns (zāles, ko lieto, lai nomāktu organisma imūno sistēmu; lieto, piemēram, pēc orgānu vai kaulu smadzeņu transplantācijas, psoriāzes vai ekzēmas ārstēšanai, vai reimatoīdā artrīta, vai nefrotiskā sindroma ārstēšanai);
- ketokonazols (zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- eritromicīns (zāles, ko lieto auss, deguna, rīkles, krūšu kurvja un ādas infekciju ārstēšanai);
- klaritromicīns (zāles, ko lieto krūšu kurvja infekciju, rīkles un deguna blakusdobumu infekciju, ādas un audu infekciju, kā arī *Helicobacter pylori* infekciju, kas saistītas ar divpadsmitpirkstu zarnas vai kuņģa čūlu, ārstēšanai);
- verapamils (zāles, ko lieto, lai ārstētu augstu asinsspiedienu vai novērstu sāpju lēkmes krūšu kurvī, vai pēc sirdslēkmes, lai novērstu nākamo lēkmi);
- dronedarons un amiodarons (zāles, ko lieto, lai regulētu sirds ritmu);
- dabigatrāna eteksilātu (zāles, ko lieto, lai novērstu asins recekļu veidošanos pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas).

Jūs nedrīkstat lietot DIFICLIR kombinācijā ar kādu no šīm zālēm, izņemot gadījumus, kad ārsts norāda citādi. Ja Jūs lietojat kādu no šīm zālēm, lūdz, pirms šo zāļu lietošanas konsultēties ar Jūsu ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat lietot DIFICLIR, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, izņemot gadījumus, kad ārsts norādījis citādi.

Tas jāievēro tāpēc, ka nav zināms, vai fidaksomicīns var kaitēt Jūsu bērnam.

Ja Jūs esat grūtniece vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav zināms, vai fidaksomicīns izdalās mātes pienā, bet tas nav gaidāms.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

DIFICLIR nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli, lietot instrumentus vai apkalpot mehānismus.

DIFICLIR satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot DIFICLIR

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, ka ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Standarta deva pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 12,5 kg ir viena tablete (200 mg) divas reizes dienā (viena tablete ik pēc 12 stundām) 10 dienas (skatīt 1. shēmu zemāk).

Iespējams, ka ārsts var parakstīt Jums mainīgu dozēšanu. Ieteiktā mainīgā dozēšana ir divas reizes dienā no 1. līdz 5. dienai (ieskaitot). Nelietojiet tableti 6. dienā, bet pēc tam no 7. līdz 25. dienai (ieskaitot) lietojiet zāles vienu reizi dienā katru otro dienu (skatīt arī 2. shēmu zemāk).

1. shēma – Standarta dozēšana

DIENA	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
No rīta	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Vakarā	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

2. shēma – Mainīga dozēšana

DIENA	1.	2.	3.	4.	5.					
No rīta	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
Vakarā	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 apvalkotā tablete

- Tablete nav jālieto

Norijiet tabletes nesasmalcinātā veidā, uzdzerot glāzi ūdens. Jūs varat lietot DIFICLIR pirms ēšanas, tās laikā vai pēc ēšanas.

DIFICLIR granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai jālieto pacientiem, kuru ķermeņa masa ir mazāka par 12,5 kg. Šī zāļu forma (suspensija iekšķīgai lietošanai) var būt piemērotāka arī pacientiem, kuru ķermeņa masa pārsniedz 12,5 kg; jautājiert savam ārstam vai farmaceitam.

Ja esat lietojis DIFICLIR vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis tabletes vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu. Paņemiet līdz zāļu iepakojumu, lai ārsts zinātu, ko Jūs esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot DIFICLIR

Lietojiet tableti, tiklīdz atceraties, ja vien nav nākamās devas lietošanas laiks. Šajā gadījumā izlaidiet aizmirsto devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot DIFICLIR

Nepārtrauciet DIFICLIR lietošanu, ja vien ārsts Jums neliek to darīt.

Turpiniet lietot šīs zāles līdz kursa beigām, pat ja jūtaties labāk.

Ja Jūs pārtrauksiet šo zāļu lietošanu pārāk ātri, infekcija var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiert ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Var parādīties smagas alerģiskas reakcijas, tādas kā apgrūtināta elpošana (aizdusa), sejas vai rīkles pietūkums (angioedēma), izteikti izsitumi vai spēcīga nieze (pruritus) (skatīt 2. punktu). Ja parādās šāda reakcija, pārtrauciet DIFICLIR lietošanu un nekavējoties vērsieties pie Jūsu ārsta, farmaceita vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā pēc medicīniskā padoma.

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem) ir:

- vemšana;
- slikta dūša;
- aizcietējums.

Citas iespējamās blakusparādības ir šādas

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- samazināta ēstgriba;

- reibonis, galvassāpes;
- sausa mute, garšas sajūtas pārmaiņas (disgeizija);
- vēdera uzpūšanās, gāzu izdalīšanās (flatulence);
- izsitumi, nieze.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- sejas un rīkles pietūkums (angioedēma), apgrūtināta elpošana (aizdusa).

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem:

- nātrene.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt DIFICLIR

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko DIFICLIR satur

- Aktīvā viela ir fidaksomicīns. Katra apvalkotā tablete satur 200 mg fidaksomicīna.
- Citas sastāvdaļas ir:
tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, preželatinizēta ciete, hidroksipropilceluloze, butilēts hidroksitoluols, nātrija cietes glikolāts un magnija stearāts;
apvalks: polivinilspirts, titāna dioksīds (E171), talks, polietilēnglikols un lecitīns (sojas).

DIFICLIR ārējais izskats un iepakojums

DIFICLIR 200 mg apvalkotās tabletes ir kapsulas formas tabletes baltā vai gandrīz baltā krāsā ar iespaidumu „FDX” vienā pusē un „200” otrā pusē.

DIFICLIR ir pieejamas šādos iepakojumos:

100 x 1 apvalkotā tablete alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros.

20 x 1 apvalkotā tablete alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros.

DIFICLIR ir pieejamas arī granulu veidā iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Tillotts Pharma GmbH

Warmbacher Strasse 80

79618 Rheinfelden

Vācija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

DIFICLIR 40 mg/ml granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai *fidaxomicinum*

Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4.punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir DIFICLIR un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms DIFICLIR lietošanas
3. Kā lietot DIFICLIR
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt DIFICLIR
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir DIFICLIR un kādam nolūkam tās lieto

DIFICLIR ir antibiotisks līdzeklis, kas satur aktīvo vielu fidaksomicīnu.

DIFICLIR iekšķīgi lietojamo suspensiju lieto pieaugušajiem, pusaudžiem un bērniem no dzimšanas līdz 18 gadu vecumam, lai ārstētu resnās zarnas gļotādas infekcijas, ko izraisījusi noteikta baktērija, ko dēvē par *Clostridioides difficile*. Šī nopietnā slimība var izraisīt sāpīgu, smagu caureju. DIFICLIR darbojas, iznīcinot baktērijas, kuras izraisa infekciju, un palīdz samazināt ar to saistīto caureju.

2. Kas Jums jāzina pirms DIFICLIR lietošanas

Nelietojiet DIFICLIR šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret fidaksomicīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms DIFICLIR lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja Jums liekas, ka Jums varētu būt smaga alerģiska reakcija, piemēram, apgrūtināta elpošana (aizdusa), sejas vai rīkles pietūkums (angioedēma), izteikti izsitumi, spēcīga nieze (*pruritus*) vai smaga nātrene (urtikārija), pārtrauciet DIFICLIR lietošanu un nekavējoties vērsieties pie Jūsu ārsta, farmaceita vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā pēc medicīniskā padoma (skatīt 4. punktu).

Ja Jums ir alerģija pret makrolīdiem (antibiotiku grupa), pirms šo zāļu lietošanas Jums jākonsultējas ar ārstu. Ārsts Jums paskaidros, vai šīs zāles ir piemērotas Jums.

Ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi, konsultējieties ar ārstu pirms šo zāļu lietošanas. Ārsts Jums pateiks, vai šīs zāles ir Jums piemērotas.

Pieejamie dati par fidaksomicīna lietošanu smagos slimības (piemēram, pseidomembranozs kolīts) gadījumos ir ierobežoti. Jūsu ārsts zinās, vai Jūsu slimība ietilpst smago slimību kategorijā un vai šīs zāles Jums ir piemērotas.

Citas zāles un DIFICLIR

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

DIFICLIR koncentrāciju asinīs var ietekmēt citas zāles, kuras Jūs lietojāt, kā arī citu zāļu koncentrāciju asinīs var ietekmēt DIFICLIR lietošana. Pie tādām zālēm pieder, piemēram:

- ciklosporīns (zāles, ko lieto, lai nomāktu organisma imūno sistēmu; lieto, piemēram, pēc orgānu vai kaulu smadzeņu transplantācijas, psoriāzes vai ekzēmas ārstēšanai, vai reimatoīdā artrīta, vai nefrotiskā sindroma ārstēšanai);
- ketokonazols (zāles, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai);
- eritromicīns (zāles, ko lieto auss, deguna, rīkles, krūšu kurvja un ādas infekciju ārstēšanai);
- klaritromicīns (zāles, ko lieto krūšu kurvja infekciju, rīkles un deguna blakusdobumu infekciju, ādas un audu infekciju, kā arī *Helicobacter pylori* infekciju, kas saistītas ar divpadsmitpirkstu zarnas vai kuņģa čūlu, ārstēšanai);
- verapamils (zāles, ko lieto, lai ārstētu augstu asinsspiedienu vai novērstu sāpju lēkmes krūšu kurvī, vai pēc sirdslēkmes, lai novērstu nākamo lēkmi);
- dronedarons un amiodarons (zāles, ko lieto, lai regulētu sirds ritmu);
- dabigatrāna eteksilātu (zāles, ko lieto, lai novērstu asins recekļu veidošanos pēc gūžas vai ceļa locītavas protezēšanas operācijas).

Jūs nedrīkstat lietot DIFICLIR kombinācijā ar kādu no šīm zālēm, izņemot gadījumus, kad ārsts norāda citādi. Ja Jūs lietojat kādu no šīm zālēm, lūdzu, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar Jūsu ārstu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat lietot DIFICLIR, ja Jums ir iestājusies grūtniecība, izņemot gadījumus, kad ārsts norādījis citādi.

Tas jāievēro tāpēc, ka nav zināms, vai fidaksomicīns var kaitēt Jūsu bērnam.

Ja Jūs esat grūtniece vai ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav zināms, vai fidaksomicīns izdalās mātes pienā, bet tas nav sagaidāms.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

DIFICLIR nav raksturīga ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli, lietot instrumentus vai apkalpot mehānismus.

DIFICLIR satur nātrija benzoātu (E211)

Šīs zāles satur 2,5 mg nātrija benzoāta (E 211) katrā ml suspensijas iekšķīgai lietošanai. Nātrija benzoāts (E 211) var pastiprināt dzelti (dzeltena āda un acis) jaundzimušajiem (līdz 4 nedēļu vecumam).

DIFICLIR satur nātriju

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katros 5 ml suspensijas, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot DIFICLIR

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, ka ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ārsts noteiks Jūsu devu atkarībā no ķermeņa masas.

Standarta deva pacientiem ar ķermeņa masu vismaz 12,5 kg ir 200 mg (5 ml suspensijas iekšķīgai lietošanai), ko lieto divas reizes dienā (reizi 12 stundās) 10 dienas (skatīt 1. shēmu zemāk).

Iespējams, ka ārsts var parakstīt Jums mainīgu dozēšanu. Ieteiktā mainīgā dozēšana ir divas reizes dienā

no 1. līdz 5. dienai (ieskaitot). Nelietojiet devu 6. dienā, bet pēc tam no 7. līdz 25. dienai (ieskaitot) lietojiet zāles vienu reizi dienā katru otro dienu (skatīt arī 2. shēmu zemāk).

1. shēma – Standarta dozēšana

DIENA	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
No rīta	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
Vakarā	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

2. shēma – Mainīga dozēšana

DIENA	1.	2.	3.	4.	5.					
No rīta	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
Vakarā	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 granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai

- Zāles nav jālieto

Cita šo zāļu forma (tabletes) var būt piemērotāka pieaugušajiem un vecākiem bērniem (piemēram, pusaudžiem); jautājiēt savam ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva bērniem pēc ķermeņa masas ir šāda:

Pacienta ķermeņa masa	mg vienā devā (ik pēc 12 stundām)	Fidaksomicīna iekšķīgi lietojamas suspensijas daudzums (ik pēc 12 stundām)
< 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 var lietot pirms ēšanas, ēšanas laikā vai neatkarīgi no ēdienreizēm.

Kā lietot DIFICLIR devu, izmantojot šļirci iekšķīgai lietošanai

Jūsu farmaceits vai veselības aprūpes speciālists pagatavos DIFICLIR suspensiju iekšķīgai lietošanai pirms tās izsniegšanas Jums. Ja zāles Jums netiek izsniegtas kā suspensija, lūdzu, sazinieties ar Jūsu farmaceitu vai veselības aprūpes speciālistu.

Lietošanas instrukcija

Izmantojiet šļirci iekšķīgai lietošanai un adapteri, ko piegādājis farmaceits vai veselības aprūpes speciālists, lai pārliecinātos, ka esat nomērījis pareizo daudzumu. Ja Jums nav piegādāta šļirce iekšķīgai lietošanai un adapteris, lūdzu, sazinieties ar Jūsu farmaceitu vai veselības aprūpes speciālistu. Jūsu farmaceits Jums ieteiks, kā nomērīt zāļu devu, izmantojot šļirci iekšķīgai lietošanai. Pirms DIFICLIR suspensijas lietošanas, lūdzu, izlasiet tālāk sniegtos norādījumus.

1. 15 minūtes pirms lietošanas izņemiet pudeli no ledusskapja.
2. Pēc 15 minūtēm pudeli viegli sakratiet 10 reizes un ļaujiet tai nostāvēties 1 minūti.
3. Pārliecinieties, ka šķidrums ir viendabīgs un tajā nav nekādu gabaliņu (t.i., homogēns).
4. Noņemiet vāciņu un pievienojiet pudelei adapteri saskaņā ar farmaceita vai veselības aprūpes speciālista norādījumiem.
5. Ievietojiet šļirces iekšķīgai lietošanai galu adapterī, līdz tā ir stingri nofiksēta.
6. 3 reizes apgrieziet pudeli un tad apgrieziet pudeli otrādi, lai šļirce atrastos apakšā.

7. Pavelciet atpakaļ šļirces iekšķīgai lietošanai virzuli, lai no apgrieztās pudeles izvilktu ārsta noteikto daudzumu.
8. Atstājiet šļirci vietā un pagrieziet pudeli taisni, pārliecinoties, ka virzulis nekustās. Uzmanīgi noņemiet šļirci no adaptera un pārliecinieties, ka ir nomērīta atbilstošā deva.
9. Lēnām ievadiet suspensiju iekšķīgai lietošanai tieši pacienta mutē, līdz tiek ievadīts viss šķidro zāļu daudzums.
10. Ja Jums ir izsniegts iespiežamais adapteris, atstājiet pudeles adapteri pudeles kaklā vai sekojiet farmaceita vai veselības aprūpes speciālista norādījumiem.
11. Pēc ievadīšanas atlikušā suspensija jāuzglabā ledusskapī.
12. Lai šļirci iekšķīgai lietošanai varētu izmantot atkārtoti, izskalojiet šļirci ar siltu dzeramo ūdeni (vismaz 3 reizes) vai tīkmer, kamēr no šļirces nāk ārā dzidrs ūdens. Pēc iespējas kārtīgāk nožāvējiet ārējās un iekšējās virsmas. Atstājiet nožūt līdz turpmākai lietošanai.

Ja Jūs sākat lietot šīs zāles slimnīcā, Jūsu farmaceits vai veselības aprūpes speciālists Jums pie izrakstīšanas izsniegs suspensiju, šļirci iekšķīgai lietošanai un adapteri.

Ja esat lietojis DIFICLIR vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis suspensiju iekšķīgai lietošanai vairāk nekā noteikts, konsultējieties ar ārstu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu, lai ārsts zinātu, ko Jūs esat lietojis.

Ja esat aizmirsis lietot DIFICLIR

Lietojiet suspensiju iekšķīgai lietošanai, tiklīdz atceraties, ja vien nav nākamās devas lietošanas laiks. Šajā gadījumā izlaidiet aizmirsto devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot DIFICLIR

Nepārtrauciet DIFICLIR lietošanu, ja vien ārsts Jums neliek to darīt.

Turpiniet lietot šīs zāles līdz kursa beigām, pat ja jūtaties labāk.

Ja Jūs pārtrauksiet šo zāļu lietošanu pārāk ātri, infekcija var atjaunoties.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Var parādīties smagas alerģiskas reakcijas, tādas kā apgrūtināta elpošana (aizdusa), sejas vai rīkles pietūkums (angioedēma), smagi izsitumi vai smaga nieze (*pruritus*) (skatīt 2. punktu). Ja parādās šāda reakcija, pārtrauciet DIFICLIR lietošanu un nekavējoties vērsieties pie Jūsu ārsta, farmaceita vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā pēc medicīniskā padoma.

Bieži sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem) ir:

- vemšana;
- slikta dūša;
- aizcietējums.

Citas iespējamās blakusparādības ir šādas

Retāk sastopamas blakusparādības (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- samazināta ēstgriba;
- reibonis, galvassāpes;
- sausa mute, garšas sajūtas pārmaiņas (disgeizija);
- vēdera uzpūšanās, gāzu izdalīšanās (flatulence);
- izsitumi, nieze (*pruritus*).

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- sejas un rīkles pietūkums (angioedēma), apgrūtināta elpošana (aizdusa).

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem:

- nātrene.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt DIFICLIR

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

DIFICLIR Jums tiks piegādāts kā suspensija, kas jāuzglabā 2°C - 8°C temperatūrā (ledusskapī) līdz 27 dienām. Nelietot suspensiju pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudeles etiķetes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko DIFICLIR satur

- Aktīvā viela ir fidaksomicīns.
- Citas sastāvdaļas ir: mikrokristāliskā celuloze, nātrija cietes glikolāts, ksantāna sveķi, citronskābe, nātrija citrāts, nātrija benzoāts (skatīt 2. punktu), sukraloze un jauktu ogu aromātviela.

DIFICLIR ārējais izskats un iepakojums

DIFICLIR tiek piegādāts dzintara krāsas stikla pudelē kā baltas līdz dzeltenīgi baltas granulas iekšķīgi lietojamas suspensijas pagatavošanai. Farmaceits vai veselības aprūpes speciālists DIFICLIR Jums piegādās kā suspensiju, kas būs baltā vai dzeltenīgi baltā krāsā.

Iepakojums nesatur šļirci iekšķīgai lietošanai un adapteri šo zāļu lietošanai. Tos Jums izsniegs farmaceits vai cits veselības aprūpes speciālists.

DIFICLIR ir pieejamas arī apvalkoto tablešu formā.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Vācija

Ražotājs

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Sagatavošanas instrukcija.

1. Sakratiet stikla pudeli, lai nodrošinātu, ka granulas brīvi pārvietojas un granulas nav salīpušas kopā.
2. Nomēriet 105 ml attīrīta ūdens un pievienojiet to stikla pudelei. Ņemiet vērā, ka fīdaksomicīna granulā, kas suspendētas minerālūdenī, krāna ūdenī vai citos šķidrumos, stabilitāte nav noteikta.
3. Aizveriet stikla pudeli un kārtīgi sakratiet vismaz 1 minūti.
4. Pārlicinieties, ka iegūtajā šķīdumā pudeles apakšā nav palikušas salīpušas granulas vai kādi gabaliņi. Ja redzat salīpušas granulas vai kādus gabaliņus, stikla pudeli vēlreiz enerģiski kratiet vismaz 1 minūti.
5. Ļaujiet pudelei nostāvēties 1 minūti.
6. Pārbaudiet, vai ir iegūta viendabīga suspensija.
7. Uz pudeles etiķetes uzrakstiet sagatavotās suspensijas derīguma termiņu (sagatavotās suspensijas derīguma termiņš ir 27 dienas).
8. Pirms lietošanas un tās laikā pudeli uzglabāt ledusskapī (2 – 8°C).
9. Izvēlieties atbilstošu šļirci iekšķīgai lietošanai un pudeles adapteri, kas piemēroti šķidru zāļu lietošanai, lai nomērītu pareizo devu.

Pēc sagatavošanas suspensija (110 ml) būs balta vai dzeltenīgi balta.

Veselības aprūpes speciālistam jāizvēlas tirdzniecībā pieejama šļirce iekšķīgai lietošanai un adapteris, kas piemēroti šķidro zāļu lietošanai, lai pacients vai aprūpētājs varētu nomērīt pareizo devu. Adapterim jābūt piemērotam lietošanai kopā ar izvēlēto šļirci iekšķīgai lietošanai un piemērotam pudeles kakla izmēram, piemēram, iespīžamais pudeļu adapteris (27 mm) vai universālais pudeles adapteris.

Gadījumā, ja ārstēšana ar fīdaksomicīnu tika uzsākta slimnīcā un pacients tiek izrakstīts pirms ārstēšanas beigām, pacientam jānodrošina iekšķīgi lietojamā suspensija un piemēroti šļirce iekšķīgai lietošanai un adapteris. Pacienti vai aprūpētāji nedrīkst mājās pagatavot suspensiju iekšķīgai lietošanai.

Ieteicamais šļirces iekšķīgai lietošanai tilpums suspensijas iekšķīgai lietošanai devas noteikšanai ir atspoguļots zemāk esošajā tabulā.

1.tabula. Ieteicamais šļirces iekšķīgai lietošanai tilpums precīzai dozēšanai

Izrakstītais devas tilpums	Ieteicamais šļirces iekšķīgai lietošanai tilpums
1 ml	1 ml šļirce iekšķīgai lietošanai
2 – 5 ml	5 ml šļirce iekšķīgai lietošanai

Ja iespējams, uz šļirces iekšķīgai lietošanai atzīmējiet vai iezīmējiet gradāciju, kas atbilst attiecīgajai devai (saskaņā ar dozēšanas tabulu 3. punktā).

Lietošana caur enterālo barošanas zondi:

Gadījumā, ja nepieciešams lietot caur parenterālo barošanas zonde, veselības aprūpes speciālistam jāizvēlas tirdzniecībā pieejama piemērota zonde. Pierādīts, ka parenterālās zondes, kuras izgatavotas no polivinilhlorīda (PVH) un poliuretāna (PUR), ir piemērotas iekšķīgi lietojamai suspensijai. Ieteicamais enterālās barošanas zondes izmērs un ūdens skalošanas tilpums ir norādīti tabulā zemāk.

2. tabula. Ieteicamais enterālās barošanas zondes izmērs un ūdens skalošanas tilpums

Ieteicamais zondes izmērs (diametrs)	Ieteicamais skalošanas tilpums*
4 Fr	vismaz 1 ml
5 Fr	vismaz 2 ml
6 – 7 Fr	vismaz 3 ml
8 Fr	vismaz 4 ml

*Pamatojoties uz zondes 120 cm