

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DIFICLIR 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg fidaksoamycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki 14 mm w kształcie kapsułki, barwy białej lub białawej, z wytłoczeniem „FDX” na jednej stronie i „200” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

DIFICLIR w postaci tabletek powlekanych jest wskazany w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Clostridioides difficile* (CDI), znanych również jako biegunka związana z *Clostridium difficile* (CDAD) u dorosłych oraz młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 12,5 kg (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Dawkowanie standardowe

Zalecana dawka wynosi 200 mg (jedna tabletki) dwa razy na dobę (co 12 godzin) przez 10 dni (patrz punkt 5.1).

U dorosłych pacjentów, którzy mają trudności z połknięciem tabletek, można zastosować DIFICLIR 40 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Dawkowanie pulsowe przedłużone

Fidaksoamycyna 200 mg w postaci tabletek podawana dwa razy na dobę przez 1-5 dni (nie należy przyjmować tabletek w dniu 6.), a następnie raz na dobę co drugi dzień od 7. do 25. dnia (patrz punkt 5.1).

W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć pominiętą dawkę tak szybko, jak to możliwe, ale jeśli zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej tabletki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Ze względu na ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania w tej grupie pacjentów, fidaksonymycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Ze względu na ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania w tej grupie pacjentów, fidaksonymycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 12,5 kg wynosi 200 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin) przez 10 dni w postaci tabletek powlekanych lub zawiesiny doustnej.

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 12,5 kg. Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego DIFICLIR 40 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Sposób podawania

Produkt DIFICLIR jest przeznaczony do podania doustnego.
Tabletki powlekane należy przyjmować w całości, popijając wodą.
Można je przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym ciężki obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi ciężka reakcja alergiczna w czasie leczenia fidaksonymycyną, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i zastosować właściwe leczenie.

Niektórzy pacjenci, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości, zgłaszali w wywiadzie alergię na makrolidy. Fidaksonymycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzoną alergią na makrolidy.

Zaburzeniami czynności nerek i wątroby

Ze względu na ograniczone dane kliniczne, fidaksonymycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, piorunujące lub zagrażające życiu CDI

Ze względu na ograniczone dane kliniczne, fidaksonymycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rzekomobłoniastym zapaleniem okrężnicy, piorunującym lub zagrażającym życiu CDI.

Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów glikoproteiny P

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów glikoproteiny P, takich jak cyklosporyna, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, werapamil, dronedaron i amiodaron (patrz punkty 4.5 i 5.2). Zaleca się zachowanie ostrożności, jeżeli fidaksonymycynę podaje się jednocześnie z silnymi inhibitorami glikoproteiny P.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych fidaksoamycynę stosowano tylko u jednego pacjenta w wieku poniżej 6 miesięcy. Dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w wieku poniżej 6 miesięcy.

Nie zaleca się testów w kierunku kolonizacji ani obecności toksyny *C. difficile* u dzieci poniżej 1 roku życia ze względu na dużą częstość występowania bezobjawowej kolonizacji, chyba że występuje ciężka biegunka u niemowląt z czynnikami ryzyka zastoju, takimi jak choroba Hirschsprunga, operowana atrezja odbytu lub inne ciężkie zaburzenia motoryki. Należy zawsze prowadzić diagnostykę w kierunku innej etiologii, a zapalenie jelit spowodowane przez *C. difficile* musi być potwierdzone.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ inhibitorów P-gp na fidaksoamycynę

Fidaksoamycyna jest substratem glikoproteiny P-gp. Jednoczesne podawanie pojedynczych dawek inhibitora P-gp, cyklosporyny A i fidaksoamycyny zdrowym ochotnikom spowodowało odpowiednio 4- i 2-krotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC fidaksoamycyny i odpowiednio 9,5- i 4-krotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC jej głównego metabolitu OP-1118. Ponieważ znaczenie kliniczne takiego zwiększenia całkowitego wpływu na organizm jest niejasne, jednoczesne podawanie silnych inhibitorów P-gp, takich jak cyklosporyna, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, werapamil, dronedaron i amiodaron nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Wpływ fidaksoamycyny na substraty P-gp

Fidaksoamycyna może być łagodnym lub umiarkowanym inhibitorem jelitowej P-gp. Fidaksoamycyna (200 mg dwa razy na dobę) miała mały, ale klinicznie nieistotny wpływ na całkowite działanie digoksyny na organizm. Jednak nie można wykluczyć większego wpływu na substraty P-gp o mniejszej dostępności biologicznej, bardziej wrażliwe na hamowanie aktywności jelitowej P-gp, takie jak eteksylan dabigatranu.

Wpływ fidaksoamycyny na inne nośniki

Fidaksoamycyna nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję rozuwastatyny, substratu dla nośników OATP2B1 i BCRP. Jednoczesne podawanie 200 mg fidaksoamycyny dwa razy na dobę i pojedynczej dawki 10 mg rozuwastatyny zdrowym ochotnikom nie miało klinicznie istotnego wpływu na AUC_{inf} rozuwastatyny.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania fidaksoamycyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania fidaksoamycyny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fidaksoamycyna i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Chociaż nie przewiduje się, aby wpływała ona na organizm noworodków lub niemowląt karmionych piersią, gdyż

ogólnoustrojowe narażenie na fidaksoamycynę jest małe, nie można wykluczyć ryzyka u noworodków i niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać lub nie podejmować leczenia fidaksoamycyną, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach na szczurach nie stwierdzono wpływu fidaksoamycyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

DIFICLIR nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane to wymioty (1,2%), nudności (2,7%) i zaparcia (1,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem fidaksoamycyny dwa razy na dobę w leczeniu zakażeń wywołanych *C.difficile*, zgłoszone u co najmniej dwóch pacjentów, zestawione według klasyfikacji układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		wysypka, świąd	reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, duszność)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie apetytu	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, nudności, zaparcia	rozcięcie jelit, wzdęcia, suchość w jamie ustnej	

Opis wybranych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy i duszność (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność fidaksony oceniono u 136 pacjentów w wieku od urodzenia do mniej niż 18 lat. Przewiduje się, że częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak u dorosłych. Oprócz działań niepożądanych wymienionych w Tabeli 1 zgłoszono 2 przypadki pokrzywki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu nie zgłoszono działań niepożądanych związanych z ostrym przedawkowaniem. Jednakże nie można wykluczyć możliwości wystąpienia działań niepożądanych i wówczas zaleca się ogólne działania wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbiegunkowe, przeciwzapalne, przeciwważne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, antybiotyki, kod ATC: A07AA12

Mechanizm działania

Fidaksona jest antybiotykiem należącym do makrocyclicznej grupy leków przeciwbakteryjnych. Fidaksona ma właściwości bakteriobójcze i hamuje syntezę RNA poprzez polimerazę RNA bakterii. Wpływa na polimerazę RNA w innym miejscu niż ryfamycyna. Hamowanie polimerazy RNA *Clostridium* następuje w stężeniu 20-krotnie mniejszym niż hamowanie enzymu *E. coli* (1 µM wobec 20 µM), co częściowo wyjaśnia znaczącą specyfikę działania fidaksony. Wykazano, że w warunkach *in vitro* fidaksona hamuje sporulację *C. difficile*.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Fidaksona jest lekiem działającym miejscowo. Ponieważ działa miejscowo, nie można ustalić ogólnoustrojowej zależności PK/PD, jakkolwiek wyniki badań w warunkach *in vitro* wykazują, że bakteriobójcze działanie fidaksony zależy od czasu i sugerują, że czas powyżej MIC może być parametrem najbardziej świadczącym o skuteczności klinicznej.

Wartości graniczne

Fidaksona jest lekiem o działaniu miejscowym i nie można jej stosować w leczeniu zakażeń ogólnoustrojowych, dlatego ustalenie klinicznych wartości granicznych jest nieistotne. Epidemiologiczna wartość odcięcia dla fidaksony i *C. difficile*, odróżniająca populacje typu dzikiego od wyodrębnionych szczepów z nabytymi cechami oporności, wynosi $\geq 1,0$ mg/l.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Fidaksomycyna jest lekiem o wąskim zakresie działania przeciwbakteryjnego i działa bakteriobójczo na *C. difficile*. Wartość MIC₉₀ fidaksomycyny wynosi 0,25 mg/l wobec *C. difficile*, a MIC₉₀ jej głównego metabolitu, OP-1118, wynosi 8 mg/l. Bakterie Gram-ujemne mają wrodzony brak wrażliwości na fidaksomycynę.

Działanie na florę jelitową

Badania wykazały, że leczenie fidaksomycyną nie wpływa u pacjentów z CDI na liczbę *Bacteroides* ani innych głównych drobnoustrojów w kale.

Mechanizm oporności

Nie są znane elementy, które mogą być przenoszone i nadają komórce oporność na fidaksomycynę. Nie wykazano również oporności krzyżowej z innymi grupami antybiotyków, w tym z β -laktamami, makrolidami, metronidazolem, chinolonami, ryfampicyną i wankomycyną. Swoiste mutacje polimerazy RNA wiążą się ze zmniejszoną wrażliwością na fidaksomycynę.

Skuteczność kliniczna u dorosłych

Skuteczność fidaksomycyny oceniano w dwóch kluczowych, randomizowanych badaniach III fazy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (badanie 003 i 004). Porównano fidaksomycynę z wankomycyną podawaną doustnie. Pierwszorzędowym punktem końcowym była skuteczność kliniczna oceniana po 12 dniach.

W obu badaniach wykazano *non-inferiority* fidaksomycyny w porównaniu z wankomycyną (patrz Tabela 2).

Tabela 2 Połączone wyniki badań 003 i 004

Zgodnie z protokołem (ang. per protocol, PP)	Fidaksomycyna (200 mg 2 razy na dobę przez 10 dni)	Wankomycyna (125 mg 4 razy na dobę przez 10 dni)	95% przedział ufności (95% CI)*
Skuteczność kliniczna	91,9% (442/481 pacjentów)	90,2% (467/518 pacjentów)	(-1,8; 5,3)
Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. modified Intent-to-Treat, mITT)	Fidaksomycyna (200 mg 2 razy na dobę)	Wankomycyna (125 mg 4 razy na dobę)	95% przedział ufności (95% CI)*
Skuteczność kliniczna	87,9% (474/539 pacjentów)	86,2% (488/566 pacjentów)	(-2,3; 5,7)

*dla różnicy między terapiami

Częstość występowania nawrotów w ciągu 30 dni po leczeniu była oceniana jako drugorzędowy punkt końcowy. Częstość występowania nawrotów (w tym pogorszenia stanu) była znamienne mniejsza w przypadku stosowania fidaksomycyny (14,1% wobec 26,0% z 95% przedziałem ufności [-16,8%; -6,8%]), jednak badania te nie były zaplanowane w celu udowodnienia skuteczności leku w zapobieganiu ponownemu zakażeniu nowym szczepem.

Opis populacji pacjentów w kluczowych badaniach klinicznych z udziałem dorosłych

W dwóch kluczowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CDI, 47,9% (479/999) pacjentów (populacja zgodna z protokołem) było w wieku ≥ 65 lat i 27,5% (275/999) pacjentów było leczonych jednocześnie antybiotykami w czasie trwania badania. Dwadzieścia cztery procent pacjentów spełniało co najmniej jedno z następujących trzech kryteriów ciężkości w punkcie początkowym: temperatura ciała $>38,5^{\circ}\text{C}$, liczba leukocytów $>15\ 000$ lub stężenie kreatyniny $\geq 1,5$ mg/dl. Z badań wykluczono pacjentów z piorunującym zapaleniem okrężnicy i pacjentów z

wielokrotnie występującym CDI (zdefiniowanym jako więcej niż jedno wcześniejsze zakażenie w ciągu ostatnich 3 miesięcy).

Badanie z pulsowym przedłużonym dawkowaniem fidaksonymycyny (EXTEND)

W randomizowanym badaniu otwartym EXTEND porównano przedłużone dawkowanie pulsowe fidaksonymycyny z wankomycyną podawaną doustnie. Pierwszorzędowym punktem końcowym było wyleczenie kliniczne utrzymujące się 30 dni po zakończeniu leczenia (dzień 55. dla fidaksonymycyny, dzień 40. dla wankomycyny). Utrzymująca się skuteczność kliniczna 30 dni po zakończeniu leczenia było znacznie większa w przypadku fidaksonymycyny w porównaniu do wankomycyny (patrz Tabela 3).

Tabela 1 Wyniki badania EXTEND

Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (<i>ang. modified Intent-to-Treat, mITT</i>)	Fidaksonymycyna (200 mg 2 razy na dobę przez 5 dni, następnie 200 mg co drugi dzień)	Wankomycyna (125 mg 4 razy na dobę przez 10 dni)	95% przedział ufności (95% CI)*
Skuteczność kliniczna 30 dni po zakończeniu leczenia	70,1% (124/177 pacjentów)	59,2% (106/179 pacjentów)	(1,0; 20,7)

*dla różnicy między terapiami

Opis populacji pacjentów w badaniu dotyczącym pulsowego przedłużonego dawkowania fidaksonymycyny

Badanie przeprowadzono z udziałem pacjentów dorosłych w wieku 60 lat i starszych. Średnia wieku pacjentów wynosiła 75 lat. 72% (257/356) pacjentów otrzymywało inne antybiotyki w ciągu ostatnich 90 dni. 36,5% miało ciężkie zakażenie.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność fidaksonymycyny u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do mniej niż 18 lat zbadano w wieloośrodkowym, przeprowadzonym metodą pojedynczej (badacz) ślepej próby, randomizowanym, prowadzonym w równoległych grupach badaniu, w którym 148 pacjentów przydzielono losowo do grupy fidaksonymycyny lub wankomycyny w stosunku 2:1. Łącznie przydzielono losowo 30, 49, 40 i 29 pacjentów do grup wiekowych odpowiednio do < 2 lat, 2 do < 6 lat, 6 do < 12 lat oraz 12 do < 18 lat. Potwierdzona odpowiedź kliniczna uzyskana 2 dni po zakończeniu leczenia w grupie fidaksonymycyny i wankomycyny była podobna (77,6% w stosunku do 70,5% z różnicą punktów 7,5% i 95% przedziałem ufności (CI) dla różnicy [-7,4%, 23,9%]). Pod względem liczbowym częstość występowania nawrotów 30 dni po zakończeniu leczenia była mniejsza w przypadku fidaksonymycyny (11,8% w stosunku do 29,0%), ale różnica częstości nie jest statystycznie istotna (różnica punktowa -15,8% i 95% przedział ufności dla różnicy [-34,5%, 0,5%]). Profil bezpieczeństwa w obu grupach był podobny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dostępność biologiczna u ludzi nie jest znana. U zdrowych dorosłych, po podaniu fidaksonymycyny w dawce 200 mg, C_{max} wynosi około 9,88 ng/ml, a AUC_{0-t} 69,5 ng·h/ml, z T_{max} wynoszącym 1,75 godzin. U pacjentów z CDI średnie największe stężenia fidaksonymycyny i jej głównego metabolitu OP-1118 w osoczu są 2- do 6-krotnie wyższe niż u zdrowych dorosłych. Kumulacja fidaksonymycyny lub OP-1118 w osoczu po podawaniu 200 mg fidaksonymycyny co 12 godzin przez 10 dni jest bardzo ograniczona.

Wartości C_{max} fidaksonymycyny i OP-1118 w osoczu były odpowiednio 22% i 33% mniejsze po spożyciu posiłku z dużą zawartością tłuszczu niż na czczo, ale całkowity wpływ na organizm (AUC_{0-t}) był jednakowy.

Fidaksonymycyna i metabolit OP-1118 są substratami P-gp.

Badania *in vitro* wykazały, że fidaksonmicyna i metabolit OP-1118 są inhibitorami nośników BCRP, MRP2 i OATP2B1, ale nie wykazano, że są substratami. W warunkach klinicznych fidaksonmicyna nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję rosuwastatyny, substratu dla nośników OATP2B1 i BCRP (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne hamującego wpływu na MRP2 nie jest jeszcze znane.

Dystrybucja

Ze względu na bardzo ograniczone wchłanianie fidaksonmicyny objętość dystrybucji u ludzi nie jest znana.

Metabolizm

Nie prowadzono szczegółowej analizy metabolitów w osoczu za względu na mały stopień ogólnoustrojowego wchłaniania fidaksonmicyny. Główny metabolit OP-1118 powstaje wskutek hydrolizy estru izobutyrylowego. Badania metabolizmu w warunkach *in vitro* wykazały, że tworzenie się metabolitu OP-1118 nie zależy od enzymów cytochromu CYP450. Metabolit ten również ma działanie przeciwbakteryjne (patrz punkt 5.1).

Fidaksonmicyna nie indukuje ani nie hamuje enzymów CYP450 w warunkach *in vitro*.

Eliminacja

Po podaniu fidaksonmicyny w pojedynczej dawce 200 mg, większość dawki (ponad 92%) wykryto w kale w postaci fidaksonmicyny lub jej metabolitu OP-1118 (66%). Nie określono głównego szlaku metabolicznego fidaksonmicyny dostępnej ogólnoustrojowo. Wydalanie z moczem jest nieistotne (<1%). W ludzkim moczu nie wykryto fidaksonmicyny, a jedynie śladowe ilości metabolitu OP-1118. Okres półtrwania fidaksonmicyny wynosi około 8-10 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wydaje się, że u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) stężenie fidaksonmicyny w osoczu jest większe. Stężenie fidaksonmicyny i jej metabolitu OP-1118 jest około 2-krotnie większe u pacjentów w wieku ≥ 65 lat niż u pacjentów w wieku < 65 lat. Różnica ta nie jest uznana za istotną klinicznie.

Dzieci i młodzież

Po podaniu tabletek powlekanych średnie (SD) stężenie w osoczu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do mniej niż 18 lat wynosił odpowiednio 48,53 (69,85) ng/ml i 143,63 (286,31) ng/ml dla fidaksonmicyny i jej głównego metabolitu OP-1118 po 1 do 5 godzin po podaniu.

Choroba zapalna jelit (ang. inflammatory bowel disease, IBD)

Dane uzyskane z otwartego badania klinicznego z jednym ramieniem, prowadzonego z udziałem dorosłych pacjentów z CDI i występującą jednocześnie chorobą zapalną jelit (ang. inflammatory bowel disease, IBD) nie wskazują na istotną różnicę stężeń w osoczu fidaksonmicyny i jej głównego metabolitu OP-1118 u pacjentów z IBD w porównaniu z pacjentami bez IBD, włączonymi do innych badań. Maksymalne stężenia fidaksonmicyny i OP-1118 w osoczu pacjentów z CDI i IBD mieściły się w zakresie wartości stężeń otrzymanych u pacjentów z CDI bez IBD.

Zaburzenia czynności wątroby

Ograniczone dane uzyskane w badaniach 3. fazy od dorosłych pacjentów z przewlekłą marskością wątroby wykazały, że mediana stężeń fidaksonmicyny i OP-1118 w osoczu może być odpowiednio około 2- i 3-krotnie większa niż u pacjentów bez marskości wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Ograniczone dane uzyskane od dorosłych pacjentów wskazują, że nie ma większej różnicy w stężeniu fidaksonmicyny lub OP-1118 w osoczu u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min).

Płeć, masa ciała i rasa

Ograniczone dane wskazują, że płeć, masa ciała ani rasa nie mają większego wpływu na stężenie fidaksony lub OP-1118 w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Parametry dotyczące rozrodu i płodności nie wykazały istotnych statystycznie różnic u szczurów leczonych fidaksoną w dawkach do 6,3 mg/kg mc./dobę (podanie dożylnie).

W badaniach nieklinicznych prowadzonych na młodych zwierzętach nie obserwowano działania toksycznego na narządy docelowe ani szczególnych zagrożeń, które mogą być istotne dla dzieci i młodzieży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana (kukurydziana)
Hydroksypropyloceluloza
Butylohydroksytoluen
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Glikol polietylenowy
Lecytyna (sojowa)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 x 1 tabletka powlekana w aluminiowych blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

20 x 1 tabletka powlekana w aluminiowych blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/733/003-004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2011

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 sierpnia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DIFICLIR 40 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Po rekonstytucji w wodzie każdy ml gotowej zawiesiny doustnej zawiera 40 mg fidaksonymycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej.

Granulat barwy białej do żółtawobiałej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

DIFICLIR w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej jest wskazany u dorosłych oraz młodzieży i dzieci w wieku od urodzenia do < 18 lat w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Clostridioides difficile* (CDI), znanych również jako biegunka związana z *C. difficile* (CDAD) (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Dawkowanie standardowe

Zalecana dawka wynosi 200 mg (5 ml) dwa razy na dobę (co 12 godzin) przez 10 dni (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie pulsowe przedłużone

Fidaksonymycyna 40 mg/ml w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej (5 ml) podawana dwa razy na dobę przez 1-5 dni (nie należy przyjmować zawiesiny w dniu 6.), a następnie raz na dobę co drugi dzień od 7. do 25. dnia (patrz punkt 5.1).

W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć pominiętą dawkę tak szybko, jak to możliwe, ale jeśli zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Ze względu na ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania w tej grupie pacjentów, fidaksonymycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Ze względu na ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania w tej grupie pacjentów, fidaksoamycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

W celu odpowiedniego dawkowania u dzieci i młodzieży można stosować granulat do sporządzania zawiesiny doustnej lub tabletki powlekane.

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 12,5 kg wynosi 200 mg (5 ml zawiesiny doustnej) dwa razy na dobę (co 12 godzin) przez 10 dni.

Zalecaną dawkę zawiesiny doustnej dla dzieci i młodzieży, w przeliczeniu na masę ciała, podawaną dwa razy na dobę (co 12 godzin) przez 10 dni, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2: Instrukcja dawkowania zawiesiny doustnej

Masa ciała pacjenta	mg na dawkę (co 12 godzin)	Objętość zawiesiny doustnej fidaksoamycyny (co 12 godzin)
< 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

Sposób podawania

DIFICLIR jest przeznaczony do podawania doustnego (poprzez zażycie lub podanie przez zgłębnik dojelitowy przy użyciu strzykawki, jeśli to konieczne).

Zawiesinę doustną można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Instrukcja dotycząca przygotowania produktu leczniczego przed podaniem i podania go przez zgłębnik dojelitowy, patrz punkt 6.6.

Instrukcja stosowania zawiesiny doustnej:

Butelkę należy wyjąć z lodówki 15 minut przed podaniem i około 10 razy delikatnie wstrząsnąć. Po przygotowaniu, zawiesinę doustną należy podawać wyłącznie za pomocą strzykawki doustnej i nasadki do butelki dostarczonych przez personel medyczny. Po każdym użyciu butelkę należy przechowywać w lodówce.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym ciężki obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi ciężka reakcja alergiczna w czasie leczenia fidaksoamycyną, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i zastosować właściwe leczenie.

Niektórzy pacjenci, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości, zgłaszali w wywiadzie alergię na makrolidy. Fidaksoamycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzoną alergią na makrolidy.

Zaburzenia nerek i wątroby

Ze względu na ograniczone dane kliniczne, fidaksoamycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, piorunujące lub zagrażające życiu CDI

Ze względu na ograniczone dane kliniczne, fidaksoamycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rzekomobłoniastym zapaleniem okrężnicy, piorunującym lub zagrażającym życiu CDI.

Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów glikoproteiny P

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów glikoproteiny P, takich jak cyklosporyna, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, werapamil, dronedaron i amiodaron (patrz punkty 4.5 i 5.2). Zaleca się zachowanie ostrożności, jeżeli fidaksoamycynę podaje się jednocześnie z silnymi inhibitorami glikoproteiny P.

DIFICLIR zawiera sól

DIFICLIR zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 5 ml zawiesiny, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych fidaksoamycynę zastosowano wyłącznie u jednego pacjenta w wieku poniżej 6 miesięcy i nie zastosowano jej u żadnego pacjenta o masie ciała poniżej 4 kg. Dlatego fidaksoamycynę należy stosować ostrożnie w tej grupie pacjentów.

Nie zaleca się testów w kierunku kolonizacji ani obecności toksyny *C. difficile* u dzieci poniżej 1 roku życia ze względu na dużą częstość występowania bezobjawowej kolonizacji, chyba że występuje ciężka biegunka u niemowląt z czynnikami ryzyka zastoju, takimi jak choroba Hirschsprunga, operowana atrezja odbytu lub inne ciężkie zaburzenia motoryki. Należy zawsze prowadzić diagnostykę w kierunku innej etiologii, a zapalenie jelit spowodowane przez *C. difficile* musi być potwierdzone.

Zawartość benzoesu sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 2,5 mg benzoesu sodu (E 211) w każdym ml zawiesiny doustnej. Benzoesan sodu (E 211) może zwiększać ryzyko wystąpienia żółtaczki u noworodków (w wieku do 4 tygodni).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ inhibitorów P-gp na fidaksoamycynę

Fidaksoamycyna jest substratem glikoproteiny P-gp. Jednoczesne podawanie pojedynczych dawek inhibitora P-gp, cyklosporyny A i fidaksoamycyny zdrowym ochotnikom spowodowało odpowiednio 4- i 2-krotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC fidaksoamycyny i odpowiednio 9,5- i 4-krotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC jej głównego metabolitu OP-1118. Ponieważ znaczenie kliniczne takiego zwiększenia całkowitego wpływu na organizm jest niejasne, jednoczesne podawanie silnych inhibitorów P-gp, takich jak cyklosporyna, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, werapamil, dronedaron i amiodaron nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Wpływ fidaksoamycyny na substraty P-gp

Fidaksoamycyna może być łagodnym lub umiarkowanym inhibitorem jelitowej P-gp. Fidaksoamycyna (200 mg dwa razy na dobę) miała mały, ale klinicznie nieistotny wpływ na całkowite działanie digoksyny na organizm. Jednak nie można wykluczyć większego wpływu na substraty P-gp o mniejszej dostępności biologicznej, bardziej wrażliwe na hamowanie aktywności jelitowej P-gp, takie jak eteksylan dabigatranu.

Wpływ fidaksony na inne nośniki

Fidaksona nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję rozuwastatyny, substratu dla nośników OATP2B1 i BCRP. Jednoczesne podawanie 200 mg fidaksony dwa razy na dobę i pojedynczej dawki 10 mg rozuwastatyny zdrowym ochotnikom nie miało klinicznie istotnego wpływu na AUC_{inf} rozuwastatyny.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania fidaksony u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania fidaksony w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fidaksona i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Chociaż nie przewiduje się, aby wpływała ona na organizm noworodków lub niemowląt karmionych piersią, gdyż ogólnoustrojowe narażenie na fidaksonę jest małe, nie można wykluczyć ryzyka u noworodków i niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać lub nie podejmować leczenia fidaksoną, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach na szczurach nie stwierdzono wpływu fidaksony na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

DIFICLIR nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane to wymioty (1,2%), nudności (2,7%) i zaparcia (1,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem fidaksony dwa razy na dobę w leczeniu zakażeń wywołanych *C. difficile*, zgłoszone u co najmniej dwóch pacjentów, zestawione według klasyfikacji układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 2. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		wysypka, świąd	reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, duszność)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie apetytu	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, nudności, zaparcia	rozdęcie jelit, wzdęcia, suchość w jamie ustnej	

Opis wybranych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy i duszność (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność fidaksoamycyny oceniono u 136 pacjentów w wieku od urodzenia do mniej niż 18 lat. Przewiduje się, że częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak u dorosłych. Oprócz działań niepożądanych wymienionych w Tabeli 2 zgłoszono 2 przypadki pokrzywki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu nie zgłoszono działań niepożądanych związanych z ostrym przedawkowaniem. Jednakże nie można wykluczyć możliwości wystąpienia działań niepożądanych i wówczas zaleca się ogólne działania wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbiegunkowe, przeciwzapalne, przeciwważne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, antybiotyki, kod ATC: A07AA12

Mechanizm działania

Fidaksoamycyna jest antybiotykiem należącym do makrocyclicznej grupy leków przeciwbakteryjnych. Fidaksoamycyna ma właściwości bakteriobójcze i hamuje syntezę RNA poprzez polimerazę RNA bakterii. Wpływa na polimerazę RNA w innym miejscu niż ryfamycyna. Hamowanie polimerazy

RNA *Clostridium* następuje w stężeniu 20-krotnie mniejszym niż hamowanie enzymu *E. coli* (1 µM wobec 20 µM), co częściowo wyjaśnia znaczącą specyfikę działania fidaksoamycyny. Wykazano, że w warunkach *in vitro* fidaksoamycyna hamuje sporulację *C. difficile*.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Fidaksoamycyna jest lekiem działającym miejscowo. Ponieważ działa miejscowo, nie można ustalić ogólnoustrojowej zależności PK/PD, jakkolwiek wyniki badań w warunkach *in vitro* wykazują, że bakteriobójcze działanie fidaksoamycyny zależy od czasu i sugerują, że czas powyżej MIC może być parametrem najbardziej świadczącym o skuteczności klinicznej.

Wartości graniczne

Fidaksoamycyna jest lekiem o działaniu miejscowym i nie można jej stosować w leczeniu zakażeń ogólnoustrojowych, dlatego ustalenie klinicznych wartości granicznych jest nieistotne. Epidemiologiczna wartość odcięcia dla fidaksoamycyny i *C. difficile*, odróżniająca populacje typu dzikiego od wyodrębnionych szczepów z nabytymi cechami oporności, wynosi $\geq 1,0$ mg/l.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Fidaksoamycyna jest lekiem o wąskim zakresie działania przeciwbakteryjnego i działa bakteriobójczo na *C. difficile*. Wartość MIC₉₀ fidaksoamycyny wynosi 0,25 mg/l wobec *C. difficile*, a MIC₉₀ jej głównego metabolitu, OP-1118, wynosi 8 mg/l. Bakterie Gram-ujemne mają wrodzony brak wrażliwości na fidaksoamycynę.

Działanie na florę jelitową

Badania wykazały, że leczenie fidaksoamycyną nie wpływa u pacjentów z CDI na liczbę *Bacteroides* ani innych głównych drobnoustrojów w kale.

Mechanizm oporności

Nie są znane elementy, które mogą być przenoszone i nadają komórce oporność na fidaksoamycynę. Nie wykazano również oporności krzyżowej z innymi grupami antybiotyków, w tym z β-laktamami, makrolidami, metronidazolem, chinolonami, ryfampicyną i wankomycyną. Swoiste mutacje polimerazy RNA wiążą się ze zmniejszoną wrażliwością na fidaksoamycynę.

Skuteczność kliniczna u dorosłych

Skuteczność fidaksoamycyny oceniano w dwóch kluczowych, randomizowanych badaniach III fazy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (badanie 003 i 004). Porównano fidaksoamycynę z wankomycyną podawaną doustnie. Pierwszorzędowym punktem końcowym była skuteczność kliniczna oceniana po 12 dniach.

W obu badaniach wykazano nie mniejszą skuteczność (*non-inferiority*) fidaksoamycyny w porównaniu z wankomycyną (patrz Tabela 3).

Tabela 3 Połączone wyniki badań 003 i 004

Zgodnie z protokołem (ang. <i>per protocol</i>, PP)	Fidaksoamycyna (200 mg 2 razy na dobę przez 10 dni)	Wankomycyna (125 mg 4 razy na dobę przez 10 dni)	95% przedział ufności (95% CI)*
Skuteczność kliniczna	91,9% (442/481 pacjentów)	90,2% (467/518 pacjentów)	(-1,8; 5,3)
Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang.	Fidaksoamycyna (200 mg 2 razy na dobę)	Wankomycyna (125 mg 4 razy na dobę)	95% przedział ufności (95% CI)*

modified Intent-to-Treat, mITT)			
Skuteczność kliniczna	87,9% (474/539 pacjentów)	86,2% (488/566 pacjentów)	(-2,3; 5,7)

*dla różnicy między terapiami

Częstość występowania nawrotów w ciągu 30 dni po leczeniu była oceniana jako drugorzędowy punkt końcowy. Częstość występowania nawrotów (w tym pogorszenia stanu) była znamiennej mniejsza w przypadku stosowania fidaksony (14,1% wobec 26,0% z 95% przedziałem ufności [-16,8%; -6,8%]), jednak badania te nie były zaplanowane w celu udowodnienia skuteczności leku w zapobieganiu ponownemu zakażeniu nowym szczepem.

Opis populacji pacjentów w kluczowych badaniach klinicznych z udziałem dorosłych

W dwóch kluczowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CDI, 47,9% (479/999) pacjentów (populacja zgodna z protokołem) było w wieku ≥ 65 lat i 27,5% (275/999) pacjentów było leczonych jednocześnie antybiotykami w czasie trwania badania. Dwadzieścia cztery procent pacjentów spełniało co najmniej jedno z następujących trzech kryteriów ciężkości w punkcie początkowym: temperatura ciała $>38,5^{\circ}\text{C}$, liczba leukocytów $>15\ 000$ lub stężenie kreatyniny $\geq 1,5$ mg/dl. Z badań wykluczono pacjentów z piorunującym zapaleniem okrężnicy i pacjentów z wielokrotnie występującym CDI (zdefiniowanym jako więcej niż jedno wcześniejsze zakażenie w ciągu ostatnich 3 miesięcy).

Badanie z pulsowym przedłużonym dawkowaniem fidaksony (EXTEND)

W randomizowanym badaniu otwartym EXTEND porównano przedłużone dawkowanie pulsowe fidaksony z wankomycyną podawaną doustnie. Pierwszorzędnym punktem końcowym było wyleczenie kliniczne utrzymujące się 30 dni po zakończeniu leczenia (dzień 55. dla fidaksony, dzień 40. dla wankomycyny). Utrzymująca się skuteczność kliniczna 30 dni po zakończeniu leczenia było znacznie większa w przypadku fidaksony w porównaniu do wankomycyny (patrz Tabela 4).

Tabela 4 Wyniki badania EXTEND

Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. modified Intent-to-Treat, mITT)	Fidaksona (200 mg 2 razy na dobę przez 5 dni, następnie 200 mg co drugi dzień)	Wankomycyna (125 mg 4 razy na dobę przez 10 dni)	95% przedział ufności (95% CI)*
Skuteczność kliniczna 30 dni po zakończeniu leczenia	70,1% (124/177 pacjentów)	59,2% (106/179 pacjentów)	(1,0; 20,7)

*dla różnicy między terapiami

Opis populacji pacjentów w badaniu dotyczącym pulsowego przedłużonego dawkowania fidaksony

Badanie przeprowadzono z udziałem pacjentów dorosłych w wieku 60 lat i starszych. Średnia wieku pacjentów wynosiła 75 lat. 72% (257/356) pacjentów otrzymywało inne antybiotyki w ciągu ostatnich 90 dni. 36,5% miało ciężkie zakażenie.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność fidaksony u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do mniej niż 18 lat zbadano w wieloośrodkowym, przeprowadzonym metodą pojedynczej (badacz) ślepej próby, randomizowanym, prowadzonym w równoległych grupach badaniu, w którym 148 pacjentów przydzielono losowo do grupy fidaksony lub wankomycyny w stosunku 2:1. Łącznie przydzielono losowo 30, 49, 40 i 29 pacjentów do grup wiekowych odpowiednio do < 2 lat, 2 do < 6 lat, 6 do < 12 lat oraz 12 do < 18 lat. Potwierdzona odpowiedź kliniczna uzyskana 2 dni po zakończeniu leczenia w grupie fidaksony i wankomycyny była podobna (77,6% w stosunku do 70,5% z różnicą punktów 7,5% i 95% przedziałem ufności (CI) dla różnicy [-7,4%, 23,9%]). Pod względem liczbowym częstość występowania nawrotów 30 dni po zakończeniu leczenia była mniejsza

w przypadku fidaksonymycyny (11,8% w stosunku do 29,0%), ale różnica częstości nie jest statystycznie istotna (różnica punktowa -15,8% i 95% przedział ufności dla różnicy [-34,5%, 0,5%]). Profil bezpieczeństwa w obu grupach był podobny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dostępność biologiczna u ludzi nie jest znana. U zdrowych dorosłych, po podaniu fidaksonymycyny w postaci tabletek powlekanych w dawce 200 mg, C_{max} wynosi około 9,88 ng/ml, a AUC_{0-t} 69,5 ng·h/ml, z T_{max} wynoszącym 1,75 godzin. U pacjentów z CDI średnie największe stężenia fidaksonymycyny i jej głównego metabolitu OP-1118 w osoczu są 2- do 6-krotnie wyższe niż u zdrowych dorosłych. Kumulacja fidaksonymycyny lub OP-1118 w osoczu po podawaniu 200 mg fidaksonymycyny co 12 godzin przez 10 dni jest bardzo ograniczona.

Wartości C_{max} fidaksonymycyny i OP-1118 w osoczu były odpowiednio 22% i 33% mniejsze po spożyciu posiłku z dużą zawartością tłuszczu niż na czczo, ale całkowity wpływ na organizm (AUC_{0-t}) był jednakowy.

Fidaksonymycyna i metabolit OP-1118 są substratami P-gp.

Badania *in vitro* wykazały, że fidaksonymycyna i metabolit OP-1118 są inhibitorami nośników BCRP, MRP2 i OATP2B1, ale nie wykazano, że są substratami. W warunkach klinicznych fidaksonymycyna nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję rosuwastatyny, substratu dla nośników OATP2B1 i BCRP (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne hamującego wpływu na MRP2 nie jest jeszcze znane.

Dystrybucja

Ze względu na bardzo ograniczone wchłanianie fidaksonymycyny objętość dystrybucji u ludzi nie jest znana.

Metabolizm

Nie prowadzono obszernej analizy metabolitów w osoczu za względu na mały stopień ogólnoustrojowego wchłaniania fidaksonymycyny. Główny metabolit, OP-1118, powstaje wskutek hydrolizy estru izobutyrylowego. Badania metabolizmu w warunkach *in vitro* wykazały, że tworzenie się metabolitu OP-1118 nie zależy od enzymów cytochromu CYP450. Metabolit ten również ma działanie przeciwbakteryjne (patrz punkt 5.1).

Fidaksonymycyna nie indukuje ani nie hamuje enzymów CYP450 w warunkach *in vitro*.

Eliminacja

Po podaniu fidaksonymycyny w pojedynczej dawce 200 mg, większość dawki (ponad 92%) wykryto w kale w postaci fidaksonymycyny lub jej metabolitu OP-1118 (66%). Nie określono głównego szlaku metabolicznego fidaksonymycyny dostępnej ogólnoustrojowo. Wydalanie z moczem jest nieistotne (<1%). W ludzkim moczu nie wykryto fidaksonymycyny, a jedynie śladowe ilości metabolitu OP-1118. Okres półtrwania fidaksonymycyny wynosi około 8-10 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież

Po podaniu zawiesiny doustnej średnie (SD) stężenie w osoczu u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do mniej niż 18 lat wynosił odpowiednio 34,60 (57,79) ng/ml i 102,38 (245,19) ng/ml dla fidaksonymycyny i jej głównego metabolitu OP-1118 po 1 do 5 godzin po podaniu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wydaje się, że u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) stężenie fidaksony w osoczu jest większe. Stężenie fidaksony i jej metabolitu OP-1118 jest około 2-krotnie większe u pacjentów w wieku ≥ 65 lat niż u pacjentów w wieku < 65 lat. Różnica ta nie jest uznana za istotną klinicznie.

Choroba zapalna jelit (ang. inflammatory bowel disease, IBD)

Dane uzyskane z otwartego badania klinicznego z jednym ramieniem, prowadzonego z udziałem dorosłych pacjentów z CDI i występującą jednocześnie chorobą zapalną jelit (*ang. inflammatory bowel disease, IBD*), przyjmujących produkt w postaci tabletek, nie wskazują na istotną różnicę stężeń w osoczu fidaksony i jej głównego metabolitu OP-1118 u pacjentów z IBD w porównaniu z pacjentami bez IBD, włączonymi do innych badań. Maksymalne stężenia fidaksony i OP-1118 w osoczu pacjentów z CDI i IBD mieściły się w zakresie wartości stężeń otrzymanych u pacjentów z CDI bez IBD.

Zaburzenia czynności wątroby

Ograniczone dane uzyskane w badaniach 3. fazy od dorosłych pacjentów z przewlekłą marskością wątroby przyjmujących produkt w postaci tabletek wykazały, że mediana stężeń fidaksony i OP-1118 w osoczu może być odpowiednio około 2- i 3-krotnie większa niż u pacjentów bez marskości wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Ograniczone dane uzyskane od dorosłych pacjentów przyjmujących produkt w postaci tabletek wskazują, że nie ma większej różnicy w stężeniu fidaksony lub OP-1118 w osoczu u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min).

Płeć, masa ciała i rasa

Ograniczone dane wskazują, że płeć, masa ciała ani rasa nie mają większego wpływu na stężenie fidaksony lub OP-1118 w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Parametry dotyczące rozrodu i płodności nie wykazały istotnych statystycznie różnic u szczurów leczonych fidaksoną w dawkach do 6,3 mg/kg mc./dobę (podanie dożylnie).

W badaniach nieklinicznych prowadzonych na młodych zwierzętach nie obserwowano działania toksycznego na narządy docelowe ani szczególnych zagrożeń, które mogą być istotne dla dzieci i młodzieży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Karboksymetyloskrobia sodowa
Guma ksantanowa
Kwas cytrynowy
Sodu cytrynian
Sodu benzoian (E211)
Sukraloza
Aromat o smaku mieszanki jagód

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Przygotowana zawiesina przechowywana w lodówce (2°C – 8°C) jest stabilna przez 27 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła z polipropylenową nakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci, w aluminiowej torebce, zawiera 7,7 g granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed wydaniem pacjentowi produktu DIFICLIR, granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej farmaceuta lub inny personel medyczny powinien przygotować zawiesinę doustną. Pacjenci lub ich opiekunowie nie powinni przygotowywać zawiesiny doustnej w warunkach domowych.

Instrukcja przygotowania zawiesiny doustnej:

1. Wstrząsnąć szklaną butelką tak, by granulki poruszały się swobodnie i by nie doszło do ich zbrylenia.
2. Odmierzyć 105 ml wody oczyszczonej i dodać do szklanej butelki. Należy pamiętać, że nie ustalono stabilności granulek fidaksonmycyny zawieszonych w wodzie mineralnej, wodzie wodociągowej lub innych płynach.
3. Zamknąć szklaną butelkę i wstrząsać nią energicznie przez co najmniej 1 minutę.
4. Sprawdzić, czy w powstałym płynie na dnie butelki nie pozostały zbrylone granulki lub grudki. Jeśli zaobserwowano zbrylone granulki lub jakiegokolwiek grudki należy ponownie energicznie wstrząsać szklaną butelką przez co najmniej 1 minutę.
5. Odstawić butelkę na 1 minutę.
6. Sprawdzić, czy uzyskana zawiesina jest jednorodna.
7. Zapisać termin ważności przygotowanej zawiesiny na etykiecie butelki (okres ważności przygotowanej zawiesiny wynosi 27 dni).
8. Butelkę przechowywać w niskiej temperaturze (2-8°C) przed podaniem i podczas stosowania zawiesiny.
9. Wybrać odpowiednią strzykawkę doustną i nasadkę do butelki przeznaczone do dawkowania produktów leczniczych w postaci płynu, aby odmierzyć właściwą dawkę.

Gotowa zawiesina (110 ml) będzie mieć barwę od białej do żółtawobiałej.

Personel medyczny powinien wybrać odpowiednią strzykawkę doustną i nasadkę, które są dostępne na rynku i przeznaczone do dawkowania produktów w postaci płynu, aby umożliwić pacjentowi lub opiekunowi odmierzenie prawidłowej dawki. Nasadka powinna nadawać się do zastosowania z wybraną strzykawką doustną i pasować do rozmiaru szyjki butelki, np. nasadka wciskana do butelki (27 mm) lub nasadka uniwersalna.

W przypadku, gdy leczenie fidaksozomycyną rozpoczęto w warunkach szpitalnych, a pacjent zostanie wypisany ze szpitala przed zakończeniem leczenia, powinien on otrzymać zawieszinę doustną oraz odpowiednią strzykawkę doustną i nasadkę. Pacjenci lub ich opiekunowie nie powinni przygotowywać zawiesziny doustnej w warunkach domowych.

Zalecaną pojemność strzykawki doustnej do odmierzania dawki zawiesziny doustnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5: Sugerowana pojemność strzykawki doustnej do dokładnego dawkowania

Zalecana objętość dawki	Zalecana pojemność strzykawki doustnej
1 ml	1 ml strzykawka doustna
2 – 5 ml	5 ml strzykawka doustna

Jeśli to możliwe, na strzykawce doustnej należy zaznaczyć lub zakreślić podziałkę odpowiadającą właściwej dawce (zgodnie z tabelą dawkowania w punkcie 4.2).

Podanie przez zgłębnik dojelitowy:

W przypadku podawania przez zgłębnik dojelitowy personel medyczny powinien wybrać odpowiedni zgłębnik, dostępny na rynku. Zgłębniki dojelitowe wykonane z polichlorku winylu (PVC) i poliuretanu (PUR) wykazują zgodność z zawiesziną doustną. Zalecany rozmiar zgłębnika dojelitowego i objętość wody do spłukiwania podano w tabeli poniżej.

Tabela 6: Zalecany rozmiar zgłębnika dojelitowego i objętość wody do spłukiwania

Zalecany rozmiar zgłębnika (średnica)	Zalecana objętość wody do spłukiwania*
4 Fr	co najmniej 1 ml
5 Fr	co najmniej 2 ml
6-7 Fr	co najmniej 3 ml
8 Fr	co najmniej 4 ml

* dla zgłębnika o długości 120 cm

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/733/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 sierpnia 2016

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

DIFICLIR tabletki powlekane

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Niemcy

DIFICLIR granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

DIFICLIR 200 mg tabletki powlekane
fidaksomycyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg fidaksomycyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

100 x 1 tabletka powlekana
20 x 1 tabletka powlekana

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Niemcy

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/733/003 100 x 1 tabletka powlekana
EU/1/11/733/004 20 x 1 tabletka powlekana

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

difclir 200 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DIFICLIR 200 mg tabletki powlekane
fidaksomycyna

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Tillotts

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DIFICLIR 40 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
fidaksonmyczna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml gotowej zawiesiny zawiera 40 mg fidaksonmycznej.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera benzoesan sodu (E211). Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

1 butelka zawiera 7,7 g granulatu lub 110 ml gotowej zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podania doustnego po przygotowaniu zawiesiny.

Przed użyciem dobrze wstrząsnąć.

Użyć strzykawki doustnej i nasadki dostarczonych przez farmaceutę lub personel medyczny.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Przygotowaną zawiesinę można przechowywać przez 27 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Gotową zawiesinę przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/733/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

difclir 40 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TOREBKA I BUTELKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DIFICLIR 40 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej
fidaksomycyna

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

1 ml gotowej zawiesiny zawiera 40 mg fidaksomycyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera benzoesan sodu (E211). Więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

1 butelka zawiera 7,7 g granulatu lub 110 ml gotowej zawiesiny doustnej

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do podania doustnego po przygotowaniu zawiesiny.

Przed użyciem dobrze wstrząsnąć.

Użyć strzykawki doustnej i nasadki dostarczonych przez farmaceutę lub personel medyczny.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Przygotowaną zawiesinę można przechowywać przez 27 dni.

Termin ważności przygotowanej zawiesiny:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Gotową zawieszinę przechowywać w lodówce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Tillotts

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/733/005

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

DIFICLIR 200 mg tabletki powlekane fidaksonomycyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek DIFICLIR i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku DIFICLIR
3. Jak przyjmować lek DIFICLIR
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek DIFICLIR
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek DIFICLIR i w jakim celu się go stosuje

DIFICLIR jest antybiotykiem, który zawiera substancję czynną fidaksonomycynę.

Lek DIFICLIR w postaci tabletek powlekanych jest stosowany u dorosłych, młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 12,5 kg w leczeniu zakażeń błony śluzowej okrężnicy (jelito grube), wywołanych przez szczególne bakterie, zwane *Clostridioides difficile*. Ta poważna choroba może spowodować bolesną, ciężką biegunkę. Lek DIFICLIR działa niszcząc bakterie powodujące zakażenie, co pomaga w zmniejszeniu związanej z nim biegunki.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku DIFICLIR

Kiedy nie przyjmować leku DIFICLIR

- jeśli pacjent ma uczulenie na fidaksonomycynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku DIFICLIR należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Jeśli pacjent przypuszcza, że może mieć ciężkie reakcje alergiczne, takie jak trudności w oddychaniu (duszność), obrzęk twarzy lub gardła (obrzęk naczynioruchowy), ciężka wysypka, silne swędzenie (świąd) lub ciężka pokrzywka, powinien przerwać stosowanie leku DIFICLIR i natychmiast szukać pomocy medycznej u lekarza, farmaceuty lub w oddziale pomocy doraźnej najbliższego szpitala (patrz punkt 4).

Jeśli pacjent ma alergię na makrolidy (grupa antybiotyków), powinien poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lekarz powie, czy lek ten jest odpowiedni dla pacjenta.

Jeśli pacjent ma chore nerki lub wątrobę, powinien poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lekarz powie, czy lek ten jest odpowiedni dla pacjenta.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania fidaksomycyny w ciężkich przypadkach tej choroby (np. rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy). Lekarz będzie wiedział, czy choroba pacjenta należy do kategorii ciężkich i powie, czy lek ten jest odpowiedni dla pacjenta.

Dzieci i młodzież

Tego leku nie należy podawać dzieciom o masie ciała poniżej 12,5 kg, ponieważ u tych dzieci konieczne jest zmniejszenie dawki. W celu właściwego dawkowania leku u tych pacjentów można stosować lek DIFICLIR w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

DIFICLIR a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Stężenie leku DIFICLIR we krwi może ulec zmianie w wyniku przyjmowania innych leków, jak również stężenie innych leków we krwi może zmienić się na skutek stosowania leku DIFICLIR. Przykłady takich leków to:

- cyklosporyna (lek stosowany do tłumienia reakcji odpornościowej organizmu, stosowany np. po przeszczepieniu narządów lub szpiku kostnego, w leczeniu łuszczycy lub wyprysku lub w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub zespołu nerczycowego)
- ketokonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- erytromycyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń ucha, nosa, gardła, zakażeń w obrębie klatki piersiowej i skóry)
- klarytromycyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń w obrębie klatki piersiowej, zakażeń gardła i zatok, zakażeń skóry i tkanek oraz zakażeń *Helicobacter pylori* związanych z wrzodami dwunastnicy lub żołądka)
- werapamil (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi lub w celu zapobiegania napadom bólu w klatce piersiowej lub stosowany po zawale serca w celu zapobiegania następstwu)
- dronedaron i amiodaron (leki stosowane do regulowania rytmu serca)
- eteksylan dabigatranu (lek stosowany w celu zapobiegania powstawaniu skrzepów krwi po operacji wszczepienia implantu stawu biodrowego lub kolanowego).

Nie należy stosować leku DIFICLIR razem z którymkolwiek z tych leków, chyba że lekarz zaleci inaczej. Jeśli pacjent stosuje jeden z tych leków, powinien poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, nie powinna przyjmować leku DIFICLIR, chyba że lekarz zaleci inaczej. To dlatego, że nie wiadomo, czy fidaksomycyna może zaszkodzić dziecku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza że może być w ciąży, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy fidaksomycyna przenika do mleka matki, ale nie przewiduje się tego.

Jeśli pacjentka karmi piersią powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przewiduje się wpływu leku DIFICLIR na zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami i obsługiwanie maszyn.

DIFICLIR zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek DIFICLIR

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Standardowa dawka u pacjentów o masie ciała co najmniej 12,5 kg to 1 tabletka (200 mg) dwa razy na dobę (1 tabletka co 12 godzin) przez 10 dni (patrz schemat 1 poniżej).

Lekarz może przepisać alternatywne dawkowanie. W przypadku alternatywnego dawkowania zalecane jest przyjmowanie leku dwa razy na dobę przez 1-5 dni. Nie przyjmować tabletki w dniu 6., a następnie przyjmować raz na dobę co drugi dzień od 7. do 25. dnia (patrz również schemat 2 poniżej).

Schemat 1 – Dawkowanie standardowe

Dzień	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
rano	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
wieczorem	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

Schemat 2 – Dawkowanie alternatywne

Dzień	1.	2.	3.	4.	5.					
rano	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
wieczorem	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
Dzień	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.
	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg
Dzień	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 tabletka powlekana

- Bez tabletki

Tabletki należy połykać w całości, popijając szklanką wody. Lek DIFICLIR można przyjmować przed posiłkiem, w czasie lub po posiłku.

U pacjentów o masie ciała mniejszej niż 12,5 kg należy stosować lek DIFICLIR w postaci granulatów do sporządzania zawiesiny doustnej. Ta postać leku (zawiesina doustna) może być również bardziej odpowiednia dla pacjentów o masie ciała powyżej 12,5 kg; należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku DIFICLIR

W razie przyjęcia większej liczby tabletek niż zalecana, należy zwrócić się do lekarza. Opakowanie leku należy wziąć ze sobą, aby lekarz wiedział, jaki lek przyjęto.

Pominięcie przyjęcia leku DIFICLIR

Należy przyjąć tabletkę tak szybko jak to możliwe, chyba że jest to pora przyjęcia następnej dawki. W takim przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku DIFICLIR

Nie należy przerywać przyjmowania leku DIFICLIR, chyba że zaleci to lekarz.

Należy kontynuować przyjmowanie leku aż do końca kuracji, nawet jeżeli pacjent poczuje się lepiej. Jeśli za wcześnie przerwie się stosowanie leku, zakażenie może powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Mogą wystąpić ciężkie reakcje alergiczne, takie jak trudności w oddychaniu (duszność), obrzęk twarzy lub gardła (obrzęk naczynioruchowy), ciężka wysypka lub silne swędzenie (świąd) (patrz punkt 2). Jeśli takie reakcje wystąpią, należy przerwać stosowanie leku DIFICLIR i natychmiast szukać pomocy medycznej u lekarza, farmaceuty lub w oddziale pomocy doraźnej najbliższego szpitala.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób) są:

- wymioty
- nudności
- zaparcia

Inne możliwe działania niepożądane przedstawiono poniżej:

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób)

- zmniejszenie apetytu
- zawroty głowy, ból głowy
- suchość w jamie ustnej, zaburzenia smaku
- uczucie pełności, wiatry (wzdęcia)
- wysypka, swędzenie (świąd)

Działania niepożądane o **nieznanej częstości** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- obrzęk twarzy i gardła (obrzęk naczynioruchowy), trudności w oddychaniu (duszność)

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

- pokrzywka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek DIFICLIR

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek DIFICLIR

- Substancją czynną leku jest fidaksonmicyna. Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg fidaksonmicyny.
- Pozostałe składniki to:
rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, skrobia żelowana, hydroksypropyloceluloza, butylohydroksytoluen, karboksymetyloskrobia sodowa i magnezu stearynian.

otoczka: alkohol poliwinylowy, tytanu dwutlenek (E171), talk, glikol polietylenowy i lecytyna (sojowa).

Jak wygląda lek DIFICLIR i co zawiera opakowanie

Lek DIFICLIR, 200 mg, tabletki powlekane, to tabletki w kształcie kapsułki, barwy białej lub białawej, z wytłoczeniem „FDX” na jednej stronie i „200” na drugiej stronie.

Lek DIFICLIR jest dostępny w następujących opakowaniach:

100 x 1 tabletka powlekana w aluminiowych blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze,

20 x 1 tabletka powlekana w aluminiowych blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Lek DIFICLIR jest dostępny również w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

DIFICLIR 40 mg/ml granulat do sporządzania zawiesiny doustnej fidaksonomycyna

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek DIFICLIR i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku DIFICLIR
3. Jak przyjmować lek DIFICLIR
4. Możliwe działania niepożądane
7. Jak przechowywać lek DIFICLIR
8. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek DIFICLIR i w jakim celu się go stosuje

DIFICLIR jest antybiotykiem, który zawiera substancję czynną fidaksonomycynę.

Lek DIFICLIR w postaci zawiesiny doustnej jest stosowany u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od urodzenia do mniej niż 18 lat w leczeniu zakażeń błony śluzowej okrężnicy (jelito grube), wywołanych przez szczególne bakterie, zwane *Clostridioides difficile*. Ta poważna choroba może spowodować bolesną, ciężką biegunkę. Lek DIFICLIR działa niszcząc bakterie wywołujące zakażenie, co pomaga w zmniejszeniu związanej z nim biegunki.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku DIFICLIR

Kiedy nie przyjmować leku DIFICLIR

- jeśli pacjent ma uczulenie na fidaksonomycynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku DIFICLIR należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Jeżeli pacjent przypuszcza, że może mieć ciężkie reakcje alergiczne, takie jak trudności w oddychaniu (duszność), obrzęk twarzy lub gardła (obrzęk naczynioruchowy), ciężka wysypka, silne swędzenie (świąd) lub ciężka pokrzywka, powinien przerwać stosowanie leku DIFICLIR i natychmiast szukać pomocy medycznej u lekarza, farmaceuty lub w oddziale pomocy doraźnej najbliższego szpitala (patrz punkt 4).

Jeżeli pacjent ma alergię na makrolidy (grupa antybiotyków), powinien poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lekarz powie, czy lek ten jest odpowiedni dla pacjenta.

Jeżeli pacjent ma chore nerki lub wątrobę, powinien poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Lekarz powie, czy lek ten jest odpowiedni dla pacjenta.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania fidaksomycyny w ciężkich przypadkach tej choroby (np. rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy). Lekarz będzie wiedział, czy choroba pacjenta należy do kategorii ciężkich i powie, czy lek ten jest odpowiedni dla pacjenta.

DIFICLIR a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Stężenie leku DIFICLIR we krwi może ulec zmianie w wyniku przyjmowania innych leków, jak również stężenie innych leków we krwi może zmienić się na skutek stosowania leku DIFICLIR.

Przykłady takich leków to:

- cyklosporyna (lek stosowany do tłumienia reakcji odpornościowej organizmu, stosowany np. po przeszczepieniu narządów lub szpiku kostnego, w leczeniu łuszczycy lub wyprysku lub w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów lub zespołu nerczycowego)
- ketokonazol (lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych)
- erytromycyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń ucha, nosa, gardła, zakażeń w obrębie klatki piersiowej i skóry)
- klarytromycyna (lek stosowany w leczeniu zakażeń w obrębie klatki piersiowej, zakażeń gardła i zatok, zakażeń skóry i tkanek oraz zakażeń *Helicobacter pylori* związanych z wrzodami dwunastnicy lub żołądka)
- werapamil (lek stosowany w leczeniu wysokiego ciśnienia tętniczego krwi lub w celu zapobiegania napadom bólu w klatce piersiowej lub stosowany po zawale serca w celu zapobiegania następstwu)
- dronedaron i amiodaron (leki stosowane do regulowania rytmu serca)
- eteksylan dabigatranu (lek stosowany w celu zapobiegania powstawaniu skrzepów krwi po operacji wszczepienia implantu stawu biodrowego lub kolanowego).

Nie należy stosować leku DIFICLIR razem z którymkolwiek z tych leków, chyba że lekarz zaleci inaczej. Jeśli pacjent stosuje jeden z tych leków, powinien poradzić się lekarza przed przyjęciem tego leku.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, nie powinna przyjmować leku DIFICLIR, chyba że lekarz zaleci inaczej. To dlatego, że nie wiadomo, czy fidaksomycyna może zaszkodzić dziecku.

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza że może być w ciąży, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie wiadomo, czy fidaksomycyna przenika do mleka matki, ale nie przewiduje się aby tak było. Jeśli pacjenta karmi piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przewiduje się wpływu leku DIFICLIR na zdolność prowadzenia pojazdów, posługiwania się narzędziami i obsługiwanie maszyn.

DIFICLIR zawiera benzoesan sodu (E211)

Ten lek zawiera 2,5 mg benzoesanu sodu (E 211) w każdym ml zawiesiny doustnej. Benzoesan sodu (E 211) może zwiększać ryzyko wystąpienia żółtaczki (zażółcenie skóry i oczu) u noworodków (w wieku do 4 tygodni).

DIFICLIR zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w 5 ml zawiesiny, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek DIFICLIR

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Lekarz ustali odpowiednią dawkę w zależności od masy ciała pacjenta.

Standardowa dawka u pacjentów o masie ciała co najmniej 12,5 kg wynosi 200 mg (5 ml zawiesiny doustnej) dwa razy na dobę (co 12 godzin) przez 10 dni (patrz schemat 1 poniżej).

Lekarz może przepisać alternatywne dawkowanie. W przypadku alternatywnego dawkowania zalecane jest przyjmowanie leku dwa razy na dobę przez 1-5 dni. Nie przyjmować dawki w dniu 6., a następnie przyjmować raz na dobę co drugi dzień od 7. do 25. dnia (patrz również schemat 2 poniżej).

Schemat 1 – Dawkowanie standardowe

Dzień	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
rano	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
wieczorem	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

Schemat 2 – Dawkowanie alternatywne

Dzień	1	2	3	4	5					
rano	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
wieczorem	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
Dzień	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml
Dzień	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 granulat do sporządzania zawiesiny doustnej

- Bez leku

Dla dorosłych i starszych dzieci (np. młodzieży) inna postać tego leku (tabletki) może być bardziej odpowiednia; należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka u dzieci w zależności od masy ciała:

Masa ciała pacjenta	mg na dawkę (co 12 godzin)	Objętość zawiesiny doustnej fidaksonocyny (co 12 godzin)
< 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

Lek DIFICLIR można przyjmować przed posiłkiem, w czasie lub po posiłku.

Jak przyjmować dawkę leku DIFICLIR używając strzykawki doustnej

Farmaceuta lub personel medyczny przygotowuje zawiesinę doustną leku DIFICLIR przed wydaniem go pacjentowi. Jeśli pacjent nie otrzyma leku w postaci zawiesiny powinien skontaktować się z farmaceutą lub personelem medycznym.

Instrukcja użycia:

Aby upewnić się, że odmierzone odpowiednią ilość leku, należy użyć strzykawki doustnej i nasadki dostarczonych przez farmaceutę lub personel medyczny. Jeśli pacjent nie otrzymał strzykawki doustnej i nasadki, powinien skontaktować się z farmaceutą lub personelem medycznym.

Farmaceuta doradzi, jak odmierzyć dawkę leku za pomocą strzykawki doustnej. Przed użyciem zawiesiny leku DIFICLIR należy zapoznać się z poniższą instrukcją.

1. Butelkę wyjąć z lodówki 15 minut przed podaniem.
2. Po 15 minutach delikatnie wstrząsnąć butelką 10 razy i odstawić ją na 1 minutę.
3. Sprawdzić, czy płyn jest jednolity i nie zawiera grudek (tj. jest jednorodny).
4. Usunąć nakrętkę i przymocować nasadkę do butelki zgodnie z instrukcjami farmaceuty lub personelu medycznego.
5. Włożyć końcówkę strzykawki doustnej do nasadki w taki sposób, by ją dobrze umocować.
6. Odwrócić butelkę trzy razy i obrócić do góry dnem, aby strzykawka znalazła się na dole.
7. Odciągnąć tłok strzykawki doustnej, aby pobrać z odwróconej butelki ilość leku przepisaną przez lekarza.
8. Pozostawić strzykawkę na miejscu i odwrócić butelkę dnem do dołu w taki sposób, by nie poruszać tłokiem. Delikatnie wysunąć strzykawkę z nasadki i upewnić się, że odmierzone odpowiednią dawkę.
9. Zawiesinę doustną podawać powoli bezpośrednio do ust pacjenta, aż do podania całej ilości płynnego leku.
10. Jeśli otrzymano nasadkę wciskaną do butelki, pozostawić ją w szyjce butelki lub postępować zgodnie z instrukcjami farmaceuty lub personelu medycznego.
11. Po podaniu, pozostałą zawiesinę przechowywać w lodówce.
12. Aby możliwe było ponowne użycie strzykawki doustnej, należy przepłukać ją ciepłą wodą pitną (minimum 3 razy) lub do momentu, aż ze strzykawki wypłynie czysta woda. Osuszyć powierzchnie zewnętrzne i wewnętrzne możliwie jak najlepiej. Pozostawić do wyschnięcia przed ponownym użyciem.

Jeśli pacjent zaczął stosować lek w szpitalu, przy wypisie otrzyma od farmaceuty lub personelu medycznego zawiesinę, strzykawkę doustną i nasadkę.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku DIFICLIR

W razie przyjęcia większej ilości zawiesiny doustnej niż zalecana, należy zwrócić się do lekarza. Opakowanie leku należy wziąć ze sobą, aby lekarz wiedział, jaki lek przyjęto.

Pominięcie przyjęcia leku DIFICLIR

Należy przyjąć zawiesinę doustną tak szybko jak to możliwe, chyba że jest to pora przyjęcia następnej dawki. W takim przypadku nie należy przyjmować pominiętej dawki. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku DIFICLIR

Nie należy przerywać przyjmowania leku DIFICLIR, chyba że zaleci to lekarz.

Należy kontynuować przyjmowanie leku aż do końca kuracji, nawet jeżeli pacjent poczuje się lepiej. Jeśli za wcześnie przerwie się stosowanie leku, zakażenie może powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Mogą wystąpić ciężkie reakcje alergiczne, takie jak trudności w oddychaniu (duszność), obrzęk twarzy lub gardła (obrzęk naczynioruchowy), ciężka wysypka lub silne swędzenie (świąd) (patrz punkt 2). Jeśli takie reakcje wystąpią, należy przerwać stosowanie leku DIFICLIR i natychmiast szukać pomocy medycznej u lekarza, farmaceuty lub w oddziale pomocy doraźnej najbliższego szpitala.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 osób) są

- wymioty
- nudności
- zaparcia.

Inne możliwe działania niepożądane przedstawiono poniżej:

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 100 osób)

- zmniejszenie apetytu
- zawroty głowy, ból głowy
- suchość w jamie ustnej, zaburzenia smaku
- uczucie pełności, wiatry (wzdęcia)
- wysypka, swędzenie (świąd)

Działania niepożądane o **nieznanej częstości** (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- obrzęk twarzy i gardła (obrzęk naczynioruchowy), trudności w oddychaniu (duszność)

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży

- pokrzywka

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek DIFICLIR

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Lek DIFICLIR zostanie dostarczony w postaci zawiesiny, którą można przechowywać do 27 dni w lodówce (2°C-8°C). Zawiesiny nie należy stosować po upływie terminu ważności podanego na etykiecie butelki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek DIFICLIR

- Substancją czynną leku jest fidaksonmyna.
- Pozostałe składniki to:
celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloskrobia sodowa, guma ksantanowa, kwas cytrynowy, sodu cytrynian, sodu benzoian (patrz punkt 2), sukraloza oraz aromat o smaku mieszanki jagód.

Jak wygląda lek DIFICLIR i co zawiera opakowanie

Lek DIFICLIR jest dostępny w butelce z oranżowego szkła w postaci białego lub żółtawobiałego granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej. Lek DIFICLIR zostanie dostarczony przez farmaceutę lub personel medyczny w postaci zawiesiny o barwie od białej do żółtawobiałej.

Opakowanie nie zawiera strzykawki doustnej ani nasadki do stosowania wraz z lekiem. Zostaną one dostarczone przez farmaceutę lub inny personel medyczny.

Lek DIFICLIR jest również dostępny w postaci tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Niemcy

Wytwórca

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

Poniższe informacje przeznaczone są wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja przygotowania zawiesiny doustnej:

1. Szklaną butelką wstrząsnąć tak, by granulki poruszały się swobodnie i by nie dopuścić do ich zbrylenia.
2. Odmierzyć 105 ml wody oczyszczonej i dodać do szklanej butelki. Należy pamiętać, że nie ustalono stabilności granulek fidaksonmycyny rozpuszczonych w wodzie mineralnej, wodzie wodociągowej lub innych płynach.
3. Zamknąć szklaną butelkę i wstrząsać nią energicznie przez co najmniej 1 minutę.
4. Sprawdzić, czy w powstałym płynie na dnie butelki nie pozostały zbrylone granulki lub grudki. W przypadku zaobserwowania zbrylonych granulek lub jakichkolwiek grudek należy ponownie energicznie wstrząsać szklaną butelką przez co najmniej 1 minutę.
5. Odstawić butelkę na 1 minutę.
6. Sprawdzić, czy uzyskana zawiesina jest jednorodna.
7. Zapisać termin ważności przygotowanej zawiesiny na etykiecie butelki (okres ważności przygotowanej zawiesiny wynosi 27 dni).
8. Butelkę należy przechowywać w niskiej temperaturze (2-8°C) przed podaniem i podczas stosowania.
9. Wybrać odpowiednią strzykawkę doustną i nasadkę do butelki, które są przeznaczone do dawkowania leków w postaci płynów, aby odmierzyć odpowiednią dawkę.

Po przygotowaniu, zawiesina doustna (110 ml) będzie barwy od białej do żółtawobiałej.

Fachowy personel medyczny powinien wybrać odpowiednią, dostępną na rynku strzykawkę doustną i nasadkę przeznaczone do dawkowania leków płynnych, aby umożliwić pacjentowi lub opiekunowi

odmierzenie prawidłowej dawki. Nasadka powinna nadawać się do stosowania z wybraną strzykawką doustną i pasować do rozmiaru szyjki butelki, np. nasadka wciskana do butelki (27 mm) lub nasadka uniwersalna.

W przypadku, gdy leczenie fidaksozomycyną rozpoczęło się w warunkach szpitalnych, a pacjent zostanie wypisany ze szpitala przed zakończeniem leczenia, powinien on otrzymać zawieszinę doustną oraz odpowiednią strzykawkę doustną i nasadkę. Pacjenci lub ich opiekunowie nie powinni przygotowywać zawiesziny doustnej w warunkach domowych.

Zalecaną pojemność strzykawki doustnej do odmierzania dawki zawiesziny doustnej przedstawiono w tabeli poniżej.

Sugerowana pojemność strzykawki doustnej do dokładnego dawkowania

Zalecana objętość dawki	Zalecana pojemność strzykawki doustnej
1 ml	1 ml strzykawka doustna
2-5 ml	5 ml strzykawka doustna

W miarę możliwości na strzykawce doustnej należy zaznaczyć lub zakresić podziałkę odpowiadającą właściwej dawce (zgodnie z tabelą dawkowania w punkcie 3).

Podawanie przez zgłębnik dojelitowy:

W przypadku podawania przez zgłębnik dojelitowy fachowy personel medyczny powinien wybrać odpowiedni zgłębnik, dostępny na rynku. Zgłębniki dojelitowe wykonane z polichlorku winylu (PVC) i poliuretanu (PUR) są kompatybilne z zawiesziną doustną. Zalecany rozmiar zgłębnika dojelitowego i objętość wody do spłukiwania podano w tabeli poniżej.

Zalecany rozmiar zgłębnika dojelitowego i objętość wody do spłukiwania

Zalecany rozmiar zgłębnika (średnica)	Zalecana objętość wody do spłukiwania*
4 Fr	co najmniej 1 ml
5 Fr	co najmniej 2 ml
6-7 Fr	co najmniej 3 ml
8 Fr	co najmniej 4 ml

* dla zgłębnika o długości 120 cm