

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

DIFICLIR 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de fidaxomicina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos em forma de cápsula de 14 mm, de cor branca a esbranquiçada, gravados com “FDX” num lado e “200” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

DIFICLIR comprimidos revestidos por película é indicado para o tratamento de infeções por *Clostridioides difficile* (ICD), também conhecidas como diarreia associada ao *C. difficile* (DACD) em doentes adultos e pediátricos com um peso corporal de, pelo menos, 12,5 kg (ver secção 4.2 e 5.1).

Deve ter-se em consideração as orientações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Posologia padrão

A dose recomendada é de 200 mg (um comprimido) administradas duas vezes por dia (de 12 em 12 horas) durante 10 dias (ver secção 5.1).

DIFICLIR 40 mg/ml granulado para suspensão oral pode ser usado em doentes adultos com dificuldades em engolir comprimidos.

Posologia pulsada estendida

Os comprimidos de 200 mg de fidaxomicina são administrados duas vezes por dia durante os dias 1-5 (sem ingestão do comprimido no dia 6) e depois passa a uma vez por dia, em dias alternados, durante os dias 7-25 (ver secção 5.1).

Se uma dose for esquecida, a dose perdida deve ser tomada o mais rápido possível ou, se estiver quase na hora da próxima dose, esse comprimido deve ser completamente ignorado.

Populações especiais

População idosa

Não se considera necessário o ajuste da dose (ver secção 5.2)

Compromisso renal

Não se considera necessário o ajuste da dose. Uma vez que os dados clínicos disponíveis nesta população são limitados, a fidaxomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não se considera necessário o ajuste da dose. Uma vez que os dados clínicos disponíveis nesta população são limitados, a fidaxomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A dose recomendada em doentes pediátricos com um peso mínimo de, pelo menos, 12,5 kg é de 200 mg administradas duas vezes por dia (de 12 em 12 horas) durante 10 dias, usando os comprimidos revestidos por película ou o granulado para suspensão oral.

Para os doentes com um peso corporal inferior a 12,5 kg são recomendadas doses inferiores. Consultar o RCM de DIFICLIR 40 mg/ml granulado para suspensão oral.

Modo de administração

DIFICLIR destina-se a utilização por via oral.

Os comprimidos revestidos por película devem ser administrados inteiros com água.

Podem ser tomados com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade incluindo angioedema grave (ver secção 4.8). Se ocorrer uma reação alérgica grave durante o tratamento com fidaxomicina, o medicamento deve ser descontinuado e devem ser tomadas medidas apropriadas.

Alguns doentes com reações de hipersensibilidade notificaram uma história de alergia com macrólidos. A fidaxomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com alergia a macrólidos.

Compromisso renal e hepático

Uma vez que os dados clínicos são limitados, a fidaxomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso renal grave ou compromisso hepático moderado a grave (ver secção 5.2).

Colite pseudomembranosa, ICD fulminante ou que constitua perigo de vida

Uma vez que os dados clínicos são limitados, a fidaxomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com colite pseudomembranosa, ICD fulminante ou que constitua perigo de vida.

Administração concomitante de inibidores potentes da glicoproteína-P

Não é recomendada a administração concomitante de inibidores potentes da glicoproteína-P tais como, ciclosporina, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona e amiodarona (ver secções 4.5 e 5.2). Caso a fidaxomicina seja administrada concomitantemente com inibidores potentes da glicoproteína-P, aconselha-se precaução.

População pediátrica

Apenas um doente pediátrico com menos de 6 meses de idade foi exposto à fidaxomicina em ensaios clínicos. Assim, os doentes com menos de 6 meses de idade devem ser tratados com precaução.

Os testes à colonização do *C. difficile* ou de outras toxinas não são recomendados em crianças com idade inferior a 1 ano devido à elevada taxa de colonização assintomática, a menos que surja diarreia grave em crianças com fatores de risco para estase, como a doença de Hirschsprung, atresia anal

corrigida cirurgicamente ou outros distúrbios graves da motilidade. Outras etiologias alternativas devem procura-se para comprovar a enterocolite por *C. difficile*.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito do inibidor da gp-P na fidaxomicina

A fidaxomicina é um substrato da gp-P. A coadministração de doses únicas do inibidor da gp-P ciclosporina A e fidaxomicina em voluntários saudáveis resultou num aumento de 4 e 2 vezes na C_{max} e na AUC da fidaxomicina, respetivamente, e num aumento de 9,5 e 4 vezes na C_{max} e na AUC, respetivamente, do metabolito ativo principal OP-1118. Como a relevância clínica deste aumento da exposição não é clara, não é recomendada a administração concomitante de inibidores potentes da gp-P, tais como a ciclosporina, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona e amiodarona (ver secções 4.4 e 5.2).

Efeito da fidaxomicina nos substratos da gp-P

A fidaxomicina pode ser um inibidor ligeiro a moderado da gp-P intestinal.

Fidaxomicina (200 mg duas vezes por dia) teve um efeito ligeiro e clinicamente irrelevante na exposição da digoxina. No entanto, não se pode excluir um efeito maior nos substratos da gp-P com uma biodisponibilidade mais baixa e mais sensível à inibição da gp-P intestinal, tal como o dabigatran etexilato.

Efeito da fidaxomicina nos outros transportadores

A fidaxomicina não tem um efeito clinicamente significativo na exposição da rosuvastatina, um substrato para os transportadores OATP2B1 e BCRP. A coadministração de 200 mg de fidaxomicina, duas vezes ao dia com uma dose única de 10 mg de rosuvastatina em pessoas saudáveis não afetou de forma clinicamente significativa a AUC_{inf} da rosuvastatina.

População pediátrica

Os estudos de interação apenas foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de fidaxomicina em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicaram efeitos nefastos diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de fidaxomicina durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a fidaxomicina e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Apesar de não serem esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados, porque a exposição sistémica da mulher a amamentar à fidaxomicina é baixa, não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com fidaxomicina, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

A fidaxomicina não teve efeitos na fertilidade quando avaliada em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de DIFICLIR sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são vômitos (1,2%), náuseas (2,7%) e obstipação (1,2%).

Lista tabelada das reações adversas

A Tabela 1 apresenta as reações adversas, por classes de sistemas de órgãos, associadas à administração de fidaxomicina duas vezes por dia no tratamento de infecções por *C. difficile*, notificadas em pelo menos dois doentes.

A frequência das reações adversas é definida da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muito raras ($< 1/10\,000$), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Frequentes	Pouco frequentes	Frequência desconhecida
Doenças do sistema imunitário		Erupção cutânea, prurido	Reações de hipersensibilidade (angioedema, dispneia)
Doenças do metabolismo e da nutrição		diminuição do apetite	
Doenças do sistema nervoso		tonturas, cefaleias, disgeusia	
Doenças gastrointestinais	vômitos, náuseas, obstipação	distensão abdominal, flatulência, boca seca	

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações graves de hipersensibilidade como angioedema e dispneia, foram notificadas no período pós-comercialização (ver secção 4.3 e 4.4).

População pediátrica

A segurança e a eficácia da fidaxomicina foram avaliadas em 136 doentes desde o nascimento até aos 18 anos de idade. Espera-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam iguais ao observado nos adultos. Para além das reações adversas apresentadas na tabela 1, foram notificados dois casos de urticária.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V*](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram notificadas reações adversas de sobredosagem aguda durante os estudos clínicos ou dados pós-comercialização. No entanto, o potencial de reações adversas não pode ser descartado e são recomendadas medidas gerais de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antidiarreico, agentes anti-inflamatórios/anti-infecciosos intestinais, antibióticos, Código ATC: A07AA12

Mecanismo de ação

A fidaxomicina é um antibiótico que pertence à classe macrocíclica de antibacterianos.

A fidaxomicina é bactericida e inibe a síntese de ARN pela ARN-polimerase bacteriana. Interfere com uma região da ARN-polimerase distinta da região na qual atuam as rifamicinas. A inibição da ARN-polimerase Clostridial ocorre com concentrações 20 vezes inferiores que as utilizadas para a enzima da *E. coli* (1 µM versus 20 µM), explicando em parte a especificidade significativa da atividade da fidaxomicina. A fidaxomicina demonstrou inibir a esporulação *in vitro* do *C. difficile*.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica (FC/FD)

A fidaxomicina é um fármaco que atua localmente. Sendo um agente tópico, a relação farmacocinética/farmacodinâmica não pode ser estabelecida; no entanto, dados *in vitro* demonstram que a fidaxomicina tem uma atividade bactericida dependente do tempo e sugerem que ao longo do tempo a CIM (Concentração Inibitória Mínima) pode ser o parâmetro mais preditivo da eficácia clínica.

Limites (Breakpoints)

A fidaxomicina é um fármaco que atua localmente e que não pode ser utilizado para tratar infecções sistêmicas; portanto, não é relevante o estabelecimento de *breakpoints* clínicos. O valor epidemiológico do ponto de corte para a fidaxomicina e *C. difficile*, distinguindo a população do tipo selvagem dos isolados com traços de resistência adquirida, é $\geq 1,0$ mg/L.

Espetro antimicrobiano

A fidaxomicina é um fármaco antimicrobiano com um espectro de ação estreito e com atividade bactericida contra *C. difficile*. A fidaxomicina tem uma CIM₉₀ de 0,25 mg/L versus *C. difficile* e o seu metabolito principal, OP-1118, tem uma CIM₉₀ de 8 mg/L. Os organismos Gram-negativos são intrinsecamente não suscetíveis à fidaxomicina.

Efeito na flora intestinal

Estudos demonstraram que o tratamento com fidaxomicina não afetou as concentrações de *Bacteroides* ou de outros componentes principais da microbiota nas fezes de doentes com ICD.

Mecanismo de resistência

Não são conhecidos elementos transferíveis que confirmam resistência à fidaxomicina. Também não foi revelada resistência cruzada com quaisquer outras classes de antibióticos incluindo β-lactâmicos, macrólidos, metronidazol, quinolonas, rifampicina e vancomicina. A reduzida suscetibilidade à fidaxomicina está associada a mutações específicas da ARN-polimerase.

Eficácia clínica em adultos

A eficácia da fidaxomicina foi avaliada em dois estudos principais, randomizados e duplo-cegos de Fase 3 (Estudo 003 e 004). A fidaxomicina foi comparada com a vancomicina administrada por via oral. O objetivo primário foi a cura clínica avaliada após 12 dias.

A não-inferioridade da fidaxomicina em comparação com a vancomicina foi demonstrada em ambos os estudos (ver Tabela 2).

Tabela 2: Resultados combinados dos estudos 003 e 004 em adultos

Protocolo Per (PP)	Fidaxomicina (200mg bid em 10 dias)	Vancomicina (125mg qid em 10 dias)	Intervalo de Confiança 95%P*
Cura Clínica	91.9% (442/481 doentes)	90.2% (467/518 doentes)	(-1.8, 5.3)
Intenção de Tratamento modificada (ITTm)	Fidaxomicina (200mg bid)	Vancomicina (125mg qid)	Intervalo de Confiança 95%*
Cura Clínica	87.9% (474/539 doentes)	86.2% (488/566 doentes)	(-2.3, 5.7)

* para diferença de tratamento

A taxa de recorrência nos 30 dias a seguir ao tratamento foi avaliada como parâmetro de avaliação secundário. A taxa de recorrência (incluindo recidivas) foi significativamente mais baixa com a fidaxomicina (14,1% *versus* 26,0% com um IC 95% de [-16,8%, -6,8%]), no entanto, estes ensaios não foram concebidos de forma prospetiva para provar a prevenção de reinfeção com uma nova estirpe.

Descrição da população de doentes dos ensaios clínicos principais em adultos

Nos dois ensaios clínicos principais os doentes com ICD, 47,9% (479/999) dos doentes (população por protocolo) tinham ≥ 65 anos de idade e 27,5% (275/999) dos doentes foram tratados com antibióticos concomitantes no período do estudo. Vinte e quatro por cento dos doentes preencheram pelo menos um dos três critérios seguintes na linha de base para a pontuação de gravidade: a temperatura corporal $> 38,5^\circ \text{C}$, contagem de leucócitos > 15.000 , ou valor de creatinina $\geq 1.5 \text{ mg/dl}$. Os doentes com colite fulminante e doentes com múltiplos episódios (definido como mais de um episódio anterior nos últimos 3 meses) de ICD foram excluídos dos estudos.

Ensaio com posologia de fidaxomicina pulsada estendida (EXTEND)

EXTEND foi um estudo randomizado e aberto que comparou a posologia de fidaxomicina pulsada estendida com vancomicina administrada por via oral. O objetivo primário foi a cura clínica sustentada 30 dias após o fim do tratamento (Dia 55 para a fidaxomicina, dia 40 para a vancomicina). A cura clínica sustentada 30 dias após o fim do tratamento foi significativamente maior para a fidaxomicina *versus* vancomicina (ver Tabela 3).

Tabela 3: Resultados do estudo EXTEND em adultos

Intenção de Tratamento modificada (ITTm)	Fidaxomicina (200mg bid durante 5 dias e depois 200mg em dias alternados)	Vancomicina (125mg qid durante 10 dias)	Intervalo de Confiança 95%
Cura clínica 30 dias após o fim do tratamento	70.1% (124/177 doentes)	59.2% (106/179 doentes)	(1.0 – 20.7)

*para diferença de tratamento

Descrição da população de doentes no ensaio de fidaxomicina pulsada estendida

O ensaio foi realizado com adultos com 60 anos ou mais. A idade média dos pacientes foi de 75 anos. Destes 72% (257/356) receberam outros antibióticos nos últimos 90 dias e 36,5% tiveram uma infeção grave.

População pediátrica

A segurança e a eficácia da fidaxomicina em doentes pediátricos desde o nascimento até aos 18 anos de idade foram investigadas num estudo multicêntrico, em ocultação para o investigador, aleatorizado e de grupos paralelos, em que 148 doentes foram aleatoriamente distribuídos para receber fidaxomicina ou vancomicina numa relação 2:1. Um total de 30, 49, 40 e 29 doentes foram aleatorizados para os grupos etários do nascimento até < 2 anos, 2 a < 6 anos, 6 a < 12 anos e 12 a < 18 anos, respetivamente. A resposta clínica confirmada 2 dias após o final do tratamento foi semelhante nos grupos fidaxomicina e vancomicina (77,6% *vs* 70,5% com uma diferença pontual de 7,5% e um IC de 95% para a diferença de [-7,4%, 23,9%]). A taxa de recorrência nos 30 dias a seguir ao tratamento foi numericamente inferior com a fidaxomicina (11,8% *vs* 29,0%), mas a diferença na taxa não é estatisticamente significativa (diferença pontual de -15,8% e IC 95% para diferença de [-34,5%, 0,5%]). Ambos os tratamentos apresentaram um perfil de segurança semelhante.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade em seres humanos é desconhecida. Em adultos saudáveis, a $C_{\max}$ é de aproximadamente 9,88 ng/mL e a AUC_{0-t} é de 69,5 ng·h/mL após a administração de 200 mg de fidaxomicina, com uma $T_{\max}$ de 1,75 horas. Em doentes com ICD, a média dos picos de concentração plasmática da fidaxomicina e do seu metabolito principal OP-1118 tendem a ser 2 a 6 vezes superiores

aos níveis em adultos saudáveis. Houve acumulação muito limitada de fidaxomicina ou de OP-1118 no plasma, após a administração de 200 mg de fidaxomicina, de 12 em 12 horas, durante 10 dias.

A C_{max} de fidaxomicina e OP-1118 no plasma foram 22% e 33% inferior após uma refeição rica em lípidos *versus* jejum, mas a extensão da exposição (AUC_{0-t}) foi equivalente.

A fidaxomicina e o metabolito OP-1118 são substratos da gp-P.

Estudos *in vitro* demonstraram que a fidaxomicina e o metabolito OP-1118 são inibidores dos transportadores BCRP, MRP2 e OATP2B1, mas não foram identificados como substratos. Em condições de uso clínico, a fidaxomicina não tem efeito clinicamente significativo sobre a exposição de rosuvastatina, um substrato para OATP2B1 e BCRP (ver secção 4.5). A relevância clínica de inibição do MRP2 ainda não é conhecida.

Distribuição

O volume de distribuição em seres humanos é desconhecido, devido à absorção muito limitada da fidaxomicina.

Biotransformação

Não foram realizadas análises extensas dos metabolitos no plasma, devido aos baixos níveis de absorção sistémica da fidaxomicina. Um metabolito principal, OP-1118 é formado através da hidrólise do éster isobutílico. Estudos de metabolismo *in vitro* demonstraram que a formação de OP-1118 não é dependente das enzimas CYP450. Este metabolito também demonstrou atividade antimicrobiana (ver secção 5.1).

A fidaxomicina não induz nem inibe as enzimas CYP450 *in vitro*.

Eliminação

Após uma dose única de 200 mg de fidaxomicina, a maior parte da dose administrada (acima de 92%) foi recuperada nas fezes como fidaxomicina ou como o seu metabolito OP-1118 (66%). As vias principais de eliminação da fidaxomicina sistemicamente disponível não estão caracterizadas. A eliminação através da urina é negligenciável (<1%). Apenas níveis muito baixos de OP-1118 e nenhuma fidaxomicina foram detetados na urina de seres humanos. A semivida da fidaxomicina é aproximadamente de 8-10h.

Populações especiais

Idosos

Os níveis plasmáticos parecem ser elevados nos idosos (idade ≥ 65 anos). Os níveis da fidaxomicina e OP-1118 foram aproximadamente 2 vezes mais elevados em doentes com ≥ 65 anos de idade comparativamente com os doentes com < 65 anos de idade. Esta diferença não é considerada clinicamente relevante.

População pediátrica

Após a administração dos comprimidos revestidos por película, os níveis plasmáticos médios (DP) nos doentes pediátricos dos 6 até aos 18 anos foram de 48,53 (69,85) ng/ml e 143,63 (286,31) ng/ml para a fidaxomicina e para o seu principal metabolito OP-1118, respetivamente, 1 a 5 horas após a dose.

Doença inflamatória intestinal

Dados de um estudo aberto, de braço único em doentes adultos com ICD com doença inflamatória intestinal concomitante (DII) não indicaram diferença significativa nas concentrações plasmáticas de fidaxomicina ou do seu principal metabolito OP-1118 em doentes com DII em comparação com doentes sem DII em outros estudos. Os níveis plasmáticos máximos de fidaxomicina e OP 1118 em doentes com ICD com DII concomitante estavam dentro do intervalo dos níveis encontrados em doentes com ICD sem DII.

Compromisso hepático

Dados limitados de doentes adultos com antecedentes ativos de cirrose hepática crónica nos estudos de fase III demonstram que os níveis plasmáticos medianos de fidaxomicina e OP-1118 podem ser aproximadamente 2 a 3 vezes superiores, respetivamente, do que nos doentes não-cirróticos.

Compromisso renal

Dados limitados de doentes adultos sugerem que não existe uma diferença importante na concentração plasmática da fidaxomicina ou OP-1118 entre os doentes com função renal diminuída (depuração de creatinina < 50 ml/min) e os doentes com função renal normal (depuração de creatinina $\geq$ 50 ml/min).

Género, peso e raça

Dados limitados sugerem que o género, o peso e a raça não têm uma influência considerável na concentração plasmática da fidaxomicina ou OP-1118.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva. Os parâmetros de reprodução e de fertilidade demonstraram diferenças estatisticamente não significativas em ratos tratados com fidaxomicina em doses até 6,3 mg/kg/dia (via intravenosa). Não foi observada toxicidade nos órgãos-alvo em animais jovens, nem foram observados potenciais riscos importantes nos estudos não clínicos que possam ser relevantes para os doentes pediátricos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo dos comprimidos:

Celulose microcristalina
Amido pré-gelatinizado (milho)
Hidroxipropilcelulose
Butil-hidroxitolueno
Amido glicolato de sódio
Estearato de magnésio

Película:

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Polietilenoglicol
Lecitina (soja)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

100 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters de dose unitária de alumínio/alumínio perfurado.
20 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters de dose unitária de alumínio/alumínio perfurado.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/733/003-004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de dezembro de 2011
Data da última renovação: 22 de agosto de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<[A ser completado nacionalmente]>

1. NOME DO MEDICAMENTO

DIFICLIR 40 mg/ml granulado para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de suspensão oral contém 40 mg de fidaxomicina quando reconstituída com água.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado para suspensão oral

Granulado branco a amarelado

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

DIFICLIR granulado para suspensão oral é indicado para o tratamento de infeções por *Clostridioides difficile* (ICD), também conhecidas como diarreia associada ao *C. difficile* (DACD) em doentes adultos e pediátricos desde o nascimento até < 18 anos de idade (ver secção 4.2. e 5.1).

Deve ter-se em consideração as orientações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Posologia padrão

A dose recomendada é de 200 mg (5 ml) administrados duas vezes por dia (de 12 em 12 horas) durante 10 dias (ver secção 5.1).

Posologia pulsada estendida

Fidaxomicina 40 mg/ml granulado para suspensão oral (5 ml) administrado duas vezes por dia durante os dias 1-5 (sem ingestão de suspensão no dia 6) e depois uma vez por dia em dias alternados durante os dias 7-25 (ver secção 5.1).

Se uma dose for esquecida, a dose perdida deve ser tomada o mais rápido possível ou, se estiver quase na hora da próxima dose, a dose deve ser completamente ignorada.

Populações especiais

Compromisso renal

Não se considera necessário o ajuste da dose. Uma vez que os dados clínicos disponíveis nesta população são limitados, a fidaxomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não se considera necessário o ajuste da dose. Uma vez que os dados clínicos disponíveis nesta população são limitados, a fidaxomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

Para uma posologia adequada na população pediátrica, pode ser usado o granulado para suspensão oral ou os comprimidos revestidos por película.

A dose recomendada em doentes pediátricos com peso de, pelo menos, 12,5 kg é de 200 mg (5 ml de suspensão oral) administrada duas vezes por dia (de 12 em 12 horas) durante 10 dias.

A dose recomendada de suspensão oral em doentes pediátricos, por peso corporal, a ser administrada duas vezes por dia (de 12 em 12 horas) durante 10 dias, é apresentada na tabela em baixo

Tabela 1: Instruções posológicas para a suspensão oral

Intervalo de peso do doente	Mg por dose (de 12 em 12 horas)	Volume de suspensão oral de fidaxomicina (de 12 em 12 horas)
< 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

Modo de administração

DIFICLIR destina-se a utilização por via oral (por ingestão ou por sonda para nutrição entérica usando uma seringa, se necessário).

O granulado para suspensão oral pode ser tomado com ou sem alimentos.

Para instruções acerca da reconstituição do medicamento antes da administração e administração por sonda para nutrição entérica, ver secção 6.6.

Instruções de utilização para a suspensão oral:

O frasco deve ser retirado do frigorífico 15 minutos antes da administração e agitado cuidadosamente aproximadamente 10 vezes. Uma vez reconstituída, a suspensão oral apenas deverá ser administrada usando a seringa e o adaptador para administração oral fornecidos pelo profissional de saúde. O frasco deve ser conservado no frigorífico após cada utilização.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade incluindo angioedema grave (ver secção 4.8). Se ocorrer uma reação alérgica grave durante o tratamento com a fidaxomicina, o medicamento deve ser descontinuado e devem ser tomadas medidas apropriadas.

Alguns doentes com reações de hipersensibilidade notificaram uma história de alergia com macrólidos. A fidaxomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com alergia a macrólidos.

Compromisso renal e hepático

Uma vez que os dados clínicos são limitados, a fidaxomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso renal grave ou compromisso hepático moderado a grave (ver secção 5.2).

Colite pseudomembranosa, ICD fulminante ou que constitua perigo de vida

Uma vez que os dados clínicos são limitados, a fidaxomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com colite pseudomembranosa, ICD fulminante ou que constitua perigo de vida.

Administração concomitante de inibidores potentes da glicoproteína-P

Não é recomendada a administração concomitante de inibidores potentes da glicoproteína-P tais como, ciclosporina, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona e amiodarona (ver secções 4.5 e 5.2). Caso a fidaxomicina seja administrada concomitantemente com inibidores da glicoproteína-P, aconselha-se precaução.

DIFICLIR contém sódio

DIFICLIR contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por 5 ml de suspensão, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

População pediátrica

Apenas um doente pediátrico com menos de 6 meses de idade e nenhum doente com um peso corporal inferior a 4 kg foi exposto à fidaxomicina em ensaios clínicos. Assim, a fidaxomicina deverá ser usada com precaução nestes doentes.

Os testes à colonização do *C. difficile* ou de outras toxinas não são recomendados em crianças novas com idade inferior a 1 ano devido à elevada taxa de colonização assintomática, a menos que surja diarreia grave em crianças com fatores de risco para estase, como a doença de Hirschsprung, atresia anal corrigida cirurgicamente ou outros distúrbios graves da motilidade. Outras etiologias alternativas devem procura-se para comprovar a enterocolite por *C. difficile*.

Teor de benzoato de sódio

Este medicamento contém 2,5 mg de benzoato de sódio (E 211) em cada ml de suspensão oral. O benzoato de sódio (E 211) pode aumentar a icterícia em bebés recém-nascidos (até 4 semanas de idade).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito do inibidor da gp-P na fidaxomicina

A fidaxomicina é um substrato da gp-P. A coadministração de doses únicas do inibidor da gp-P ciclosporina A e fidaxomicina em voluntários saudáveis resultou num aumento de 4 e 2 vezes na C_{max} e na AUC da fidaxomicina, respetivamente, e num aumento de 9,5 e 4 vezes na C_{max} e na AUC, respetivamente, do metabolito ativo principal OP-1118. Como a relevância clínica deste aumento da exposição não é clara, não é recomendada a administração concomitante de inibidores potentes da gp-P, tais como a ciclosporina, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona e amiodarona (ver secções 4.4 e 5.2).

Efeito da fidaxomicina nos substratos da gp-P

A fidaxomicina pode ser um inibidor ligeiro a moderado da gp-P intestinal.

Fidaxomicina (200 mg duas vezes por dia) teve um efeito ligeiro e clinicamente irrelevante na exposição da digoxina. No entanto, não se pode excluir um efeito maior nos substratos da gp-P com uma biodisponibilidade mais baixa e mais sensível à inibição da gp-P intestinal, tal como o dabigatrano etexilato.

Efeito da fidaxomicina nos outros transportadores

A fidaxomicina não tem um efeito clinicamente significativo na exposição da rosuvastatina, um substrato para os transportadores OATP2B1 e BCRP. A coadministração de 200 mg de fidaxomicina, duas vezes ao dia com uma dose única de 10 mg de rosuvastatina em pessoas saudáveis não afetou de forma clinicamente significativa a AUC_{inf} da rosuvastatina.

População pediátrica

Os estudos de interação apenas foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de fidaxomicina em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicaram efeitos nefastos diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de fidaxomicina durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a fidaxomicina e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Apesar de não serem esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados, porque a exposição sistémica da mulher a amamentar à fidaxomicina é baixa, não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com fidaxomicina, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

A fidaxomicina não teve efeitos na fertilidade quando avaliada em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de DIFICLIR sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são vômitos (1,2%), náuseas (2,7%) e obstipação (1,2%).

Lista tabelada das reações adversas

A Tabela 1 apresenta as reações adversas, por classes de sistemas de órgãos, associadas à administração de fidaxomicina duas vezes por dia no tratamento de infeções por *C. difficile*, notificadas em pelo menos dois doentes.

A frequência das reações adversas é definida da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/10\,000$); muito raras ($< 1/10\,000$), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela2: Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Frequentes	Pouco frequentes	Frequência desconhecida
Doenças do sistema imunitário		Erupção cutânea, prurido	Reações de hipersensibilidade (angioedema, dispneia)
Doenças do metabolismo e da nutrição		diminuição do apetite	
Doenças do sistema nervoso		tonturas, cefaleias, disgeusia	
Doenças gastrointestinais	vômitos, náuseas, obstipação	distensão abdominal, flatulência, boca seca	

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações graves de hipersensibilidade como angioedema e dispneia, foram notificadas no período pós-comercialização (ver secção 4.3 e 4.4).

População pediátrica

A segurança e a eficácia da fidaxomicina foram avaliadas em 136 doentes desde o nascimento até aos 18 anos de idade. Espera-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam iguais ao observado nos adultos. Para além das reações adversas apresentadas na tabela 1, foram notificados dois casos de urticária.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)***.

4.9 Sobredosagem

Não foram notificadas reações adversas de sobredosagem aguda durante os estudos clínicos ou dados pós-comercialização. No entanto, o potencial de reações adversas não pode ser descartado e são recomendadas medidas gerais de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antidiarreico, agentes anti-inflamatórios/anti-infeciosos intestinais, antibióticos, Código ATC: A07AA12

Mecanismo de ação

A fidaxomicina é um antibiótico que pertence à classe macrocíclica de antibacterianos.

A fidaxomicina é bactericida e inibe a síntese de ARN pela ARN-polimerase bacteriana. Interfere com uma região da ARN-polimerase distinta da região na qual atuam as rifamicinas. A inibição da ARN-polimerase Clostridial ocorre com concentrações 20 vezes inferiores às utilizadas para a enzima da *E. coli* (1 µM *versus* 20 µM), explicando em parte a especificidade significativa da atividade da fidaxomicina. A fidaxomicina demonstrou inibir a esporulação *in vitro* do *C. difficile*.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica (FC/FD)

A fidaxomicina é um fármaco que atua localmente. Sendo um agente tópico, a relação farmacocinética/farmacodinâmica não pode ser estabelecida; no entanto, dados *in vitro* demonstram que a fidaxomicina tem uma atividade bactericida dependente do tempo e sugerem que ao longo do tempo a CIM (Concentração Inibitória Mínima) pode ser o parâmetro mais preditivo da eficácia clínica.

Limites (Breakpoints)

A fidaxomicina é um fármaco que atua localmente e que não pode ser utilizado para tratar infeções sistêmicas; portanto, não é relevante o estabelecimento de *breakpoints* clínicos. O valor epidemiológico do ponto de corte para a fidaxomicina e *C. difficile*, distinguindo a população do tipo selvagem dos isolados com traços de resistência adquirida, é $\geq 1,0$ mg/L.

Espetro antimicrobiano

A fidaxomicina é um fármaco antimicrobiano com um espectro de ação estreito e com atividade bactericida contra *C. difficile*. A fidaxomicina tem uma CIM₉₀ de 0,25 mg/L *versus* *C. difficile* e o seu metabolito principal, OP-1118, tem uma CIM₉₀ de 8 mg/L. Os organismos Gram-negativos são intrinsecamente não suscetíveis à fidaxomicina.

Efeito na flora intestinal

Estudos demonstraram que o tratamento com fidaxomicina não afetou as concentrações de *Bacteroides* ou de outros componentes principais da microbiota nas fezes de doentes com ICD.

Mecanismo de resistência

Não são conhecidos elementos transferíveis que confirmam resistência à fidaxomicina. Também não foi revelada resistência cruzada com quaisquer outras classes de antibióticos incluindo β -lactâmicos, macrólidos, metronidazol, quinolonas, rifampicina e vancomicina. A reduzida suscetibilidade à fidaxomicina está associada a mutações específicas da ARN-polimerase.

Eficácia clínica em adultos

A eficácia da fidaxomicina foi avaliada em dois estudos principais, aleatorizados em dupla ocultação de Fase 3 (Estudo 003 e 004). A fidaxomicina foi comparada com a vancomicina administrada por via oral. O objetivo primário foi a cura clínica avaliada após 12 dias.

A não-inferioridade da fidaxomicina em comparação com a vancomicina foi demonstrada em ambos os estudos (ver Tabela 3).

Tabela 3 - Resultados combinados dos estudos 003 e 004

Protocolo Per (PP)	Fidaxomicina (200mg bid em 10 dias)	Vancomicina (125mg qid em 10 dias)	Intervalo de confiança 95%*
Cura clínica	91,9% (442/481 doentes)	90,2% (467/518 doentes)	(-1,8; 5,3)
Intenção de tratamento modificada (ITTm)	Fidaxomicina (200mg bid)	Vancomicina (125mg qid)	Intervalo de confiança 95%*
Cura clínica	87,9% (474/539 doentes)	86,2% (488/566 doentes)	(-2,3; 5,7)

* para diferença de tratamento

A taxa de recorrência nos 30 dias a seguir ao tratamento foi avaliada como parâmetro de avaliação secundário. A taxa de recorrência (incluindo recidivas) foi significativamente mais baixa com fidaxomicina (14,1% *versus* 26,0% com um IC de 95% de [-16,8%, -6,8%]), no entanto, estes ensaios não foram concebidos de forma prospetiva para provar a prevenção de reinfeção com uma nova estirpe.

Descrição da população de doentes dos ensaios clínicos principais em adultos

Nos dois ensaios clínicos principais os doentes com ICD, 47,9% (479/999) dos doentes (população por protocolo) tinham ≥ 65 anos de idade e 27,5% (275/999) dos doentes foram tratados com antibióticos concomitantes no período do estudo. Vinte e quatro por cento dos doentes preencheram pelo menos um dos três critérios seguintes na linha de base para a pontuação de gravidade: a temperatura corporal $> 38,5^\circ\text{C}$, contagem de leucócitos > 15.000 , ou valor de creatinina ≥ 1.5 mg/dl. Os doentes com colite fulminante e doentes com múltiplos episódios (definido como mais de um episódio anterior nos últimos 3 meses) de ICD foram excluídos dos estudos.

Ensaio com posologia de fidaxomicina pulsada estendida (EXTEND)

EXTEND foi um estudo aleatorizado e aberto que comparou a posologia de fidaxomicina pulsada estendida com vancomicina administrada por via oral. O objetivo primário foi a cura clínica sustentada 30 dias após o fim do tratamento (Dia 55 para a fidaxomicina, dia 40 para a vancomicina). A cura clínica sustentada 30 dias após o fim do tratamento foi significativamente maior para a fidaxomicina *versus* vancomicina (ver Tabela 4).

Tabela 4: Resultados do estudo EXTEND em adultos

Intenção de Tratamento modificada (ITTm)	Fidaxomicina (200mg bid durante 5 dias e depois 200mg em dias alternados)	Vancomicina (125mg qid durante 10 dias)	Intervalo de Confiança 95%*
Cura clínica 30 dias após o fim do tratamento	70,1% (124/177 doentes)	59,2% (106/179 doentes)	(1,0; 20,7)

*para diferença de tratamento

Descrição da população de doentes no ensaio de fidaxomicina pulsada estendida

O ensaio foi realizado com adultos com 60 anos ou mais. A idade média dos doentes foi de 75 anos. 72% (257/356) dos doentes receberam outros antibióticos nos últimos 90 dias e 36,5% tiveram uma infecção grave.

População pediátrica

A segurança e a eficácia da fidaxomicina em doentes pediátricos desde o nascimento até aos 18 anos de idade foram investigadas num estudo multicêntrico, em ocultação para o investigador, aleatorizado e de grupos paralelos, em que 148 doentes foram aleatoriamente distribuídos para receber fidaxomicina ou vancomicina numa relação 2:1. Um total de 30, 49, 40 e 29 doentes foram aleatorizados para os grupos etários do nascimento até < 2 anos, 2 a < 6 anos, 6 a < 12 anos e 12 a < 18 anos, respetivamente. A resposta clínica confirmada 2 dias após o final do tratamento foi semelhante nos grupos fidaxomicina e vancomicina (77,6% vs 70,5% com uma diferença pontual de 7,5% e um IC de 95% para a diferença de [-7,4%, 23,9%]). A taxa de recorrência nos 30 dias a seguir ao tratamento foi numericamente inferior com a fidaxomicina (11,8% vs 29,0%), mas a diferença na taxa não é estatisticamente significativa (diferença pontual de -15,8% e IC 95% para diferença de [-34,5%, 0,5%]). Ambos os tratamentos apresentaram um perfil de segurança semelhante.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade em seres humanos é desconhecida. Após a administração de fidaxomicina comprimidos revestidos por película em adultos saudáveis, a C_{max} é de aproximadamente 9,88 ng/mL e a AUC_{0-t} é de 69,5 ng-h/mL após a administração de 200 mg de fidaxomicina, com uma T_{max} de 1,75 horas. Em doentes com ICD, a média dos picos de concentração plasmática da fidaxomicina e do seu metabolito principal OP-1118 tendem a ser 2 a 6 vezes superiores aos níveis em adultos saudáveis. Houve acumulação muito limitada de fidaxomicina ou de OP-1118 no plasma, após a administração de 200 mg de fidaxomicina, de 12 em 12 horas, durante 10 dias.

A C_{max} de fidaxomicina e OP-1118 no plasma foram 22% e 33% inferior após uma refeição rica em lípidos *versus* jejum, mas a extensão da exposição (AUC_{0-t}) foi equivalente.

A fidaxomicina e o metabolito OP-1118 são substratos da gp-P.

Estudos *in vitro* demonstraram que a fidaxomicina e o metabolito OP-1118 são inibidores dos transportadores BCRP, MRP2 e OATP2B1, mas não foram identificados como substratos. Em condições de uso clínico, a fidaxomicina não tem efeito clinicamente significativo sobre a exposição de rosuvastatina, um substrato para OATP2B1 e BCRP (ver secção 4.5). A relevância clínica de inibição do MRP2 ainda não é conhecida.

Distribuição

O volume de distribuição em seres humanos é desconhecido, devido à absorção muito limitada da fidaxomicina.

Biotransformação

Não foram realizadas análises extensas dos metabolitos no plasma, devido aos baixos níveis de absorção sistémica da fidaxomicina. Um metabolito principal, OP-1118 é formado através da hidrólise do éster isobutílico. Estudos de metabolismo *in vitro* demonstraram que a formação de OP-1118 não é dependente das enzimas CYP450. Este metabolito também demonstrou atividade antimicrobiana (ver secção 5.1).

A fidaxomicina não induz nem inibe as enzimas CYP450 *in vitro*.

Eliminação

Após uma dose única de 200 mg de fidaxomicina, a maior parte da dose administrada (acima de 92%) foi recuperada nas fezes como fidaxomicina ou como o seu metabolito OP-1118 (66%). As vias principais de eliminação da fidaxomicina sistemicamente disponível não estão caracterizadas. A eliminação através da urina é negligenciável (<1%). Apenas níveis muito baixos de OP-1118 e

nenhuma fidaxomicina foram detetados na urina de seres humanos. A semivida da fidaxomicina é aproximadamente de 8-10h.

Populações especiais

População pediátrica

Após a administração da suspensão oral, os níveis plasmáticos médios (DP) nos doentes pediátricos desde o nascimento até aos 18 anos foram de 34,60 (57,79) ng/ml e 102,38 (245,19) ng/ml para a fidaxomicina e para o seu principal metabolito OP-1118, respetivamente, 1 a 5 horas após a dose.

Idosos

Os níveis plasmáticos parecem ser elevados nos idosos (idade ≥ 65 anos). Os níveis da fidaxomicina e OP-1118 foram aproximadamente 2 vezes mais elevados em doentes com ≥ 65 anos de idade comparativamente com os doentes com < 65 anos de idade. Esta diferença não é considerada clinicamente relevante.

Doença inflamatória intestinal

Dados de um estudo aberto, de braço único em doentes adultos com ICD com doença inflamatória intestinal concomitante (DII), que usaram a formulação em comprimidos, não indicaram diferença significativa nas concentrações plasmáticas de fidaxomicina ou do seu principal metabolito OP-1118 em doentes com DII em comparação com doentes sem DII em outros estudos. Os níveis plasmáticos máximos de fidaxomicina e OP 1118 em doentes com ICD com DII concomitante estavam dentro do intervalo dos níveis encontrados em doentes com ICD sem DII.

Compromisso hepático

Dados limitados de doentes adultos com antecedentes ativos de cirrose hepática crónica que usaram a formulação em comprimidos nos estudos de fase III demonstram que os níveis plasmáticos medianos de fidaxomicina e OP-1118 podem ser aproximadamente 2 a 3 vezes superiores, respetivamente, do que nos doentes não-cirróticos.

Compromisso renal

Dados limitados de doentes adultos que usaram a formulação em comprimidos sugerem que não existe uma diferença importante na concentração plasmática da fidaxomicina ou OP-1118 entre os doentes com função renal diminuída (depuração de creatinina < 50 ml/min) e os doentes com função renal normal (depuração de creatinina ≥ 50 ml/min).

Género, peso e raça

Dados limitados sugerem que o género, o peso e a raça não têm uma influência considerável na concentração plasmática da fidaxomicina ou OP-1118.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva. Os parâmetros de reprodução e de fertilidade demonstraram diferenças estatisticamente não significativas em ratos tratados com fidaxomicina em doses até 6,3 mg/kg/dia (via intravenosa). Não foi observada toxicidade nos órgãos-alvo em animais jovens, nem foram observados potenciais riscos importantes nos estudos não clínicos que possam ser relevantes para os doentes pediátricos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Celulose microcristalina
Amido glicolato de sódio
Goma xantana

Ácido cítrico
Citrato de sódio
Benzoato de sódio (E211)
Sucralose
Aroma misto de bagas

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

A suspensão reconstituída é estável durante 27 dias no frigorífico (2°C – 8°C).

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação em termos de temperatura.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro âmbar com tampa de polipropileno resistente à abertura por crianças numa saqueta de alumínio contendo 7,7 g de granulado para suspensão oral.

6.6 Precauções especiais eliminação e manuseamento

DIFICLIR granulado para suspensão oral deve ser reconstituído por um farmacêutico ou outro profissional de saúde antes da dispensa ao doente. Os doentes ou cuidadores não devem preparar a suspensão oral em casa.

Instruções de reconstituição:

1. Agitar o frasco de vidro para garantir que os grânulos se movimentam livremente e que não ocorre aglomeração de grânulos.
2. Medir 105 ml de água purificada e adicionar ao frasco de vidro. Ter em atenção que a estabilidade do granulado de fidaxomicina suspenso em água mineral, água da torneira ou outros líquidos não foi estabelecida.
3. Fechar o frasco de vidro e agitar vigorosamente durante pelo menos 1 minuto.
4. Verificar que o líquido resultante não possui grânulos aglomerados no fundo do frasco ou grumos. Caso sejam observados grânulos aglomerados ou grumos, agitar novamente o frasco de vidro vigorosamente durante pelo menos 1 minuto.
5. Deixar repousar o frasco durante 1 minuto.
6. Verificar se a suspensão está homogénea.
7. Escrever a data de validade da suspensão reconstituída no rótulo do frasco (o prazo de validade da suspensão reconstituída é de 27 dias).
8. Conservar o frasco no frigorífico (2-8°C) antes e durante a utilização.
9. Selecionar uma seringa e um adaptador do frasco adequados para administração oral de medicamentos líquidos para medir a dose correta.

Após a reconstituição, a suspensão (110 ml) terá um aspeto branco a branco-amarelado.

Devem ser selecionados pelo profissional de saúde uma seringa e um adaptador do frasco que estejam disponíveis no mercado, adequados para administração oral de medicamentos líquidos de modo a permitir que o doente ou o cuidador meça a dose correta. O adaptador deve ser adequado para

utilização em associação com a seringa selecionada e ser ajustado ao tamanho do gargalo do frasco, por exemplo, um adaptador de frasco de pressão (27 mm) ou um adaptador de frasco universal.

No caso de o tratamento com fidaxomicina ser iniciado num ambiente hospitalar e o doente receber alta antes do final do tratamento no hospital, o doente deve receber a suspensão oral, uma seringa e um adaptador para administração oral adequados. Os doentes ou cuidadores não devem preparar a suspensão oral em casa.

A capacidade recomendada da seringa para uso oral para medir a dose da suspensão oral é apresentada na tabela em baixo.

Tabela 5: Capacidade sugerida da seringa para uso oral para uma dispensa adequada

Volume da dose prescrita	Capacidade recomendada da seringa para uso oral
1 ml	Seringa para uso oral de 1 ml
2 – 5 ml	Seringa para uso oral de 5 ml

Se possível, a graduação correspondente à dose adequada deve ser marcada ou assinalada (consoante a tabela posológica da secção 4.2) na seringa para uso oral.

Administração via sonda para nutrição entérica:

No caso de administração usando uma sonda (nutrição parentérica), deve ser selecionada pelo profissional de saúde uma sonda, disponível no mercado, que seja adequada. As sondas para nutrição entérica em cloreto de polivinil (PVC) e poliuretano (PUR) mostraram ser compatíveis com a suspensão oral. O tamanho recomendado da sonda para nutrição entérica e o volume a administrar de água são apresentados na tabela em baixo.

Tabela 6: Tamanho recomendado da sonda para nutrição entérica e volume a administrar

Tamanho recomendado da sonda (diâmetro)	Volume a administrar recomendado*
4 Fr	pelo menos 1 ml
5 Fr	pelo menos 2 ml
6-7 Fr	pelo menos 3 ml
8 Fr	pelo menos 4 ml

* Baseado em sondas com 120 cm

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/733/005

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de dezembro de 2011

Data da última renovação: 22 de agosto de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<[A ser completado nacionalmente]>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

DIFICLIR comprimidos revestidos por película

Tillotts Pharma GmbH

Warmbacher Strasse 80

79618 Rheinfelden

Alemanha

DIFICLIR granulado para suspensão oral

Almac Pharma Services Limited

Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon,

BT63 5UA,

United Kingdom

Tillotts Pharma GmbH

Warmbacher Strasse 80

79618 Rheinfelden

Alemanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

DIFICLIR 200 mg comprimidos revestidos por película
fidaxomicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de fidaxomicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

100 x 1 comprimidos revestidos por película.
20 x 1 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/733/003 100 x 1 comprimidos revestidos por película
EU/1/11/733/004 20 x 1 comprimidos revestidos por película

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

difclir 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

DIFICLIR 200 mg comprimidos revestidos por película
fidaxomicina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tillotts

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CARTONAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

DIFICLIR 40 mg/ml granulado para suspensão oral
fidaxomicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

1 ml da suspensão reconstituída contém 40 mg de fidaxomicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém benzoato de sódio (E211). Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Granulado para suspensão oral

1 frasco contém 7,7 g de granulado ou 110 ml de suspensão oral após reconstituição

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para utilização oral após reconstituição.

Agitar bem antes de usar.

Usar a seringa e o adaptador para administração oral fornecidos pelo seu farmacêutico ou profissional de saúde.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

A suspensão reconstituída pode ser conservada durante 27 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Suspensão reconstituída: conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/733/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

dificlir 40 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:
SN:
NN:

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO
SAQUETA E FRASCO

1. NOME DO MEDICAMENTO

DIFICLIR 40 mg/ml granulado para suspensão oral
fidaxomicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

1 ml da suspensão reconstituída contém 40 mg de fidaxomicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém benzoato de sódio (E211). Ver folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Granulado para suspensão oral

1 frasco contém 7,7 g de granulado ou 110 ml de suspensão oral após reconstituição

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Para utilização oral após reconstituição.

Agitar bem antes de usar.

Usar a seringa e o adaptador para administração oral fornecidos pelo seu farmacêutico ou profissional de saúde.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP:

A suspensão reconstituída pode ser conservada durante 27 dias.

Data de validade da suspensão reconstituída:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem original para proteger da luz.

Suspensão reconstituída: conservar no frigorífico.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tillotts

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/733/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

DIFICLIR 200 mg comprimidos revestidos por película fidaxomicina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é DIFICLIR e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar DIFICLIR
3. Como tomar DIFICLIR
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar DIFICLIR
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é DIFICLIR e para que é utilizado

DIFICLIR é um antibiótico que contém a substância ativa fidaxomicina.

DIFICLIR comprimidos revestidos por película é utilizado em adultos, adolescentes e crianças com um peso corporal de, pelo menos 12,5 kg para tratar infeções do revestimento do cólon (intestino grosso) com determinadas bactérias chamadas *Clostridioides difficile*. Esta doença grave pode resultar em diarreia dolorosa e grave. DIFICLIR funciona matando a bactéria que provoca a infeção e ajuda a diminuir a diarreia associada.

2. O que precisa de saber antes de tomar DIFICLIR

Não tome DIFICLIR

- Se tem alergia à fidaxomicina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar DIFICLIR.

Se acha que poderá ter uma reação alérgica grave, como por exemplo, dificuldade em respirar (dispneia), inchaço na face e na garganta (angioedema), erupção cutânea grave ou comichão grave (prurido) ou urticária grave, pare de tomar DIFICLIR e procure com urgência aconselhamento do seu médico, farmacêutico ou na emergência do seu hospital local (ver secção 4).

Se tem alergia aos macrólidos (uma classe de antibióticos), aconselhe-se com o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico dir-lhe-á se este medicamento é ou não adequado para si.

Se tem problemas nos rins ou de fígado, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico dir-lhe-á se este medicamento é adequado para si.

Existem dados limitados disponíveis sobre a utilização de fidaxomicina em casos graves da doença (por exemplo, colite pseudomembranosa). O seu médico saberá se a sua doença se engloba nas categorias graves e dir-lhe-á se este medicamento é adequado para si.

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças com um peso corporal inferior a 12,5 kg, uma vez que essas crianças requerem uma dose mais baixa. Para uma posologia adequada nestes doentes, poderá ser usado DIFICLIR granulado para suspensão oral.

Outros medicamentos e DIFICLIR

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os níveis plasmáticos de DIFICLIR podem ser afetados por outros medicamentos que tome, e os níveis sanguíneos de medicamentos podem ser afetados quando toma DIFICLIR. Exemplos desses medicamentos são:

- ciclosporina (um medicamento utilizado para baixar as reações imunitárias do corpo, utilizado, por exemplo, após o transplante de um órgão ou da medula óssea, para a psoríase ou o eczema ou para a artrite reumatoide ou síndrome nefrótica)
- cetoconazol (um medicamento utilizado para tratar infeções por fungos)
- eritromicina (um medicamento utilizado para tratar infeções nos ouvidos, no nariz, na garganta, no peito e na pele)
- claritromicina (um medicamento utilizado para tratar infeções no peito, infeções na garganta e sinusite, infeções da pele e dos tecidos e infeções por *Helicobacter pylori* associadas a úlcera no estômago ou no duodeno)
- verapamilo (um medicamento utilizado para tratar a tensão arterial alta ou para evitar ataques de dor no peito, ou utilizado a seguir a um ataque cardíaco para evitar a ocorrência de outro)
- dronedarona e amiodarona (medicamentos utilizados para controlar o batimento do coração)
- dabigatrano etexilato (um medicamento utilizado para evitar a formação de coágulos sanguíneos após a cirurgia de substituição da anca ou do joelho).

Não deve utilizar DIFICLIR em combinação com um destes medicamentos, a não ser que tenha sido recomendado pelo seu médico. Se utilizar um destes medicamentos, por favor consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez e amamentação

Não deve tomar DIFICLIR se estiver grávida, a não ser que tenha sido recomendado pelo seu médico. Isto porque não se sabe se a fidaxomicina pode prejudicar o seu bebé.

Se está grávida ou pensa estar grávida, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não se sabe se a fidaxomicina passa para o leite materno, mas não se prevê que isso aconteça. Se estiver a amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que DIFICLIR afete a sua capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

DIFICLIR contém sódio

DIFICLIR contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

3. Como tomar DIFICLIR

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dosagem padrão para doentes com um peso de, pelo menos, 12,5 kg é um comprimido (200 mg) duas vezes por dia (de 12 em 12 horas) durante 10 dias (ver Esquema 1 abaixo).

É possível que o seu médico tenha prescrito uma dosagem alternada. A recomendação para uma dosagem alternada é a administração duas vezes ao dia durante os dias 1-5 dias. Não tome um comprimido no dia 6, e depois tome uma vez ao dia, em dias alternados, nos dias 7-25 (veja também o Esquema 2 abaixo).

Esquema 1 – Dosagem padrão

DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Manhã	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Noite	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

Esquema 2 – Dosagem alternada

DIA	1	2	3	4	5					
Manhã	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
Noite	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
DIA	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg
DIA	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 comprimidos revestidos por película

- Sem comprimido

Engula os comprimidos inteiros com um copo de água. Pode tomar DIFICLIR antes, durante ou após as refeições.

DIFICLIR granulado para suspensão oral deve ser usado em doentes com um peso corporal inferior a 12,5 kg. Esta formulação do medicamento (suspensão oral) também poderá ser mais adequada para crianças com mais de 12,5 kg; pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

Se tomar mais DIFICLIR do que deveria

Se tomou mais comprimidos do que devia, fale com o seu médico. Leve a embalagem consigo para que o médico saiba o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar DIFICLIR

Tome o comprimido logo que se lembre, exceto, se for perto da hora da próxima dose. Nesse caso, não tome a dose que se esqueceu de tomar. Não tome uma dose a dobrar para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar DIFICLIR

Não pare de tomar DIFICLIR, a não ser que o seu médico o tenha aconselhado a fazê-lo. Continue a tomar este medicamento até terminar o tratamento, mesmo que se sinta melhor. Se parar de tomar este medicamento demasiado cedo, a infeção pode regressar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pode ocorrer uma reação alérgica grave, incluindo dificuldade em respirar (dispneia), inchaço da face ou garganta (angioedema), erupção grave na pele ou comichão grave (prurido) (ver secção 2). Se tais reações ocorrerem, pare de tomar DIFICLIR e procure aconselhamento urgente do seu médico, farmacêutico ou a emergência do seu hospital local.

Os efeitos indesejáveis **mais frequentes** (podem afetar até 1 pessoa em cada 10) são:

- vômitos
- náuseas
- prisão de ventre.

Outros efeitos indesejáveis possíveis são os seguintes:

Efeitos adversos **pouco frequentes** (podem afetar até 1 pessoa em cada 100)

- diminuição de apetite
- tonturas, dor de cabeça
- boca seca, paladar alterado (disgeusia)
- sensação de inchaço, libertação de gases com mais frequência (flatulência)
- erupção cutânea, comichão (prurido).

Efeitos adversos **desconhecidos** (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- inchaço na face e na garganta (angioedema), dificuldade em respirar (dispneia).

Efeitos adversos adicionais em crianças e adolescentes

- urticária.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V*](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar DIFICLIR

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de DIFICLIR

- A substância ativa é a fidaxomicina. Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de fidaxomicina.
- Os outros componentes são:
Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, amido pré-gelatinizado, hidroxipropilcelulose, butil-hidroxitolueno, amido glicolato de sódio e estearato de magnésio.
Película: álcool polivinílico, dióxido de titânio (E171), talco, polietilenoglicol e lecitina (soja).

Qual o aspeto de DIFICLIR e conteúdo da embalagem

DIFICLIR 200 mg comprimidos revestidos por película são comprimidos em forma de cápsula, de cor branca a esbranquiçada, gravados com “FDX” num lado e “200” no outro lado.

DIFICLIR está disponível em:

100 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters de dose unitária de alumínio/alumínio perfurados.

20 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters de dose unitária de alumínio/alumínio perfurados.

DIFICLIR também se encontra disponível sob a forma de granulado para suspensão oral.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

DIFICLIR 40 mg/ml granulado para suspensão oral fidaxomicina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é DIFICLIR e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar DIFICLIR
3. Como tomar DIFICLIR
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar DIFICLIR
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é DIFICLIR e para que é utilizado

DIFICLIR é um antibiótico que contém a substância ativa fidaxomicina.

DIFICLIR suspensão oral é utilizado em adultos, adolescentes e crianças desde o nascimento até aos 18 anos de idade para tratar infeções do revestimento do cólon (intestino grosso) com determinadas bactérias chamadas *Clostridioides difficile*. Esta doença grave pode resultar em diarreia dolorosa e grave. DIFICLIR funciona matando a bactéria que provoca a infeção e ajuda a diminuir a diarreia associada.

2. O que precisa de saber antes de tomar DIFICLIR

Não tome DIFICLIR

- Se tem alergia à fidaxomicina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar DIFICLIR.

Se acha que poderá ter uma reação alérgica grave, como por exemplo, dificuldade em respirar (dispneia), inchaço na face e na garganta (angioedema), erupção cutânea grave, comichão grave (prurido) ou urticária grave, pare de tomar DIFICLIR e procure com urgência aconselhamento do seu médico, farmacêutico ou na emergência do seu hospital local (ver secção 4).

Se tem alergia aos macrólidos (uma classe de antibióticos), aconselhe-se com o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico dir-lhe-á se este medicamento é ou não adequado para si.

Se tem problemas nos rins ou de fígado, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. O seu médico dir-lhe-á se este medicamento é adequado para si.

Existem dados limitados disponíveis sobre a utilização de fidaxomicina em casos graves da doença (por exemplo, colite pseudomembranosa). O seu médico saberá se a sua doença se engloba nas categorias graves e dir-lhe-á se este medicamento é adequado para si.

Outros medicamentos e DIFICLIR

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Os níveis plasmáticos de DIFICLIR podem ser afetados por outros medicamentos que tome, e os níveis sanguíneos de medicamentos podem ser afetados quando toma DIFICLIR. Exemplos desses medicamentos são:

- ciclosporina (um medicamento utilizado para baixar as reações imunitárias do corpo, utilizado, por exemplo, após o transplante de um órgão ou da medula óssea, para a psoríase ou o eczema ou para a artrite reumatoide ou síndrome nefrótica)
- cetoconazol (um medicamento utilizado para tratar infeções por fungos)
- eritromicina (um medicamento utilizado para tratar infeções nos ouvidos, no nariz, na garganta, no peito e na pele)
- claritromicina (um medicamento utilizado para tratar infeções no peito, infeções na garganta e sinusite, infeções da pele e dos tecidos e infeções por *Helicobacter pylori* associadas a úlcera no estômago ou no duodeno)
- verapamilo (um medicamento utilizado para tratar a tensão arterial alta ou para evitar ataques de dor no peito, ou utilizado a seguir a um ataque cardíaco para evitar a ocorrência de outro)
- dronedarona e amiodarona (medicamentos utilizados para controlar o batimento do coração)
- dabigatrano etexilato (um medicamento utilizado para evitar a formação de coágulos sanguíneos após a cirurgia de substituição da anca ou do joelho).

Não deve utilizar DIFICLIR em combinação com um destes medicamentos, a não ser que tenha sido recomendado pelo seu médico. Se utilizar um destes medicamentos, por favor consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Gravidez e amamentação

Não deve tomar DIFICLIR se estiver grávida, a não ser que tenha sido recomendado pelo seu médico. Isto porque não se sabe se a fidaxomicina pode prejudicar o seu bebé.

Se está grávida ou pensa estar grávida, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não se sabe se a fidaxomicina passa para o leite materno, mas não se prevê que isso aconteça. Se estiver a amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não se prevê que DIFICLIR afete a sua capacidade de conduzir ou de utilizar máquinas.

DIFICLIR contém benzoato de sódio (E211)

Este medicamento contém 2,5 mg de benzoato de sódio (E 211) em cada ml de suspensão oral. O benzoato de sódio (E 211) pode aumentar a icterícia (amarelecimento da pele e dos olhos) em bebés recém-nascidos (até 4 semanas de idade).

DIFICLIR contém sódio

DIFICLIR contém menos de 1 mmol (23 mg) de sódio por 5 ml de suspensão, ou seja, é praticamente 'isento de sódio'.

3. Como tomar DIFICLIR

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico irá determinar a sua dose consoante o seu peso.

- A dosagem padrão para doentes com um peso de, pelo menos, 12,5 kg é de 200 mg (5 ml suspensão oral) administrada duas vezes por dia (de 12 em 12 horas) durante 10 dias (ver Esquema 1 abaixo).

É possível que o seu médico tenha prescrito uma dosagem alternada. A recomendação para uma dosagem alternada é a administração duas vezes ao dia durante os dias 1-5. Não tome uma dose no dia 6, e depois tome uma vez ao dia, em dias alternados, nos dias 7-25 (veja também o Esquema 2 abaixo).

Esquema 1 – Dosagem padrão

DIA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Manhã	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
Noite	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

Esquema 2 – Dosagem alternada

DIA	1	2	3	4	5					
Manhã	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
Noite	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
DIA	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml
DIA	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 granulado para suspensão oral

- Sem medicação

Outra formulação deste medicamento (comprimidos) poderá ser mais adequada para adultos e crianças mais velhas (por ex. adolescentes); pergunte ao seu médico ou farmacêutico.

A dose recomendada para crianças por peso corporal é a seguinte:

Intervalo de peso do doente	Mg por dose (de 12 em 12 horas)	Volume de suspensão oral de fidaxomicina (de 12 em 12 horas)
< 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

Pode tomar DIFICLIR antes, durante ou após as refeições.

Como tomar a dose de DIFICLIR usando uma seringa para administração oral

O seu farmacêutico ou profissional de saúde irá preparar DIFICLIR suspensão oral antes de lhe dispensar o medicamento. Se o medicamento não lhe for entregue na forma de suspensão, por favor contacte o seu farmacêutico ou profissional de saúde.

Instruções de utilização:

Use a seringa e o adaptador para administração oral fornecidos pelo farmacêutico ou profissional de saúde de modo a assegurar que mede a quantidade correta. Se não lhe tiver sido entregue uma seringa e um adaptador para administração oral, por favor contacte o seu farmacêutico ou profissional de saúde.

O seu farmacêutico irá ensiná-lo(a) a medir a dose de medicamento usando a seringa para administração oral. Por favor, leia as instruções em baixo antes de usar a suspensão de DIFICLIR.

1. Retire o frasco do frigorífico 15 minutos antes da administração.
2. Após 15 minutos, agite cuidadosamente o frasco 10 vezes e deixe o frasco repousar durante 1 minuto.

3. Verifique se o líquido está uniforme e sem grumos (ou seja, homogêneo).
4. Retire a tampa e junte o adaptador ao frasco de acordo com as instruções fornecidas pelo farmacêutico ou profissional de saúde.
5. Introduza a ponta da seringa para administração oral no adaptador até que esteja bem firme.
6. Inverta o frasco 3 vezes e vire o frasco ao contrário de modo que a seringa fique no fundo.
7. Puxe o êmbolo da seringa para retirar do frasco invertido a quantidade prescrita pelo seu médico.
8. Deixe a seringa no lugar e vire o frasco para cima, assegurando-se de que o êmbolo não se mexe. Retire cuidadosamente a seringa do adaptador e confirme que a dose adequada foi medida.
9. Deite lentamente a suspensão oral diretamente na boca do doente até que todo o medicamento seja administrado.
10. Se tiver recebido um adaptador de pressão, mantenha o adaptador no gargalo do frasco ou siga as instruções do seu farmacêutico ou profissional de saúde.
11. Após a administração, conserve a suspensão remanescente no frigorífico.
12. De modo a permitir a reutilização da seringa para administração oral, lave a seringa com água da torneira quente (no mínimo, 3 vezes) ou até que saia água limpa da seringa. Seque as superfícies exterior e interior tanto quanto possível. Deixe secar até à próxima utilização.

Se tiver começado a usar o medicamento num hospital, o seu farmacêutico ou profissional de saúde irá entregar-lhe a suspensão, a seringa e o adaptador para administração oral no momento da alta.

Se tomar mais DIFICLIR do que deveria

Se tomou mais suspensão oral do que devia, fale com o seu médico. Leve a embalagem consigo para que o médico saiba o que tomou.

Caso se tenha esquecido de tomar DIFICLIR

Tome a suspensão oral logo que se lembre, exceto, se for perto da hora da próxima dose. Nesse caso, não tome a dose que se esqueceu de tomar. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar DIFICLIR

Não pare de tomar DIFICLIR, a não ser que o seu médico o tenha aconselhado a fazê-lo. Continue a tomar este medicamento até terminar o tratamento, mesmo que se sintam melhor. Se parar de tomar este medicamento demasiado cedo, a infeção pode regressar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Pode ocorrer uma reação alérgica grave, incluindo dificuldade em respirar (dispneia), inchaço da face ou garganta (angioedema), erupção grave na pele ou comichão grave (prurido) (ver secção 2). Se tais reações ocorrerem, pare de tomar DIFICLIR e procure aconselhamento urgente do seu médico, farmacêutico ou a emergência do seu hospital local.

Os efeitos indesejáveis **mais frequentes** (podem afetar até 1 pessoa em cada 10) são:

- vómitos
- náuseas
- prisão de ventre.

Outros efeitos indesejáveis possíveis são os seguintes:

Efeitos adversos **pouco frequentes** (podem afetar até 1 pessoa em cada 100)

- diminuição de apetite
- tonturas, dor de cabeça

- boca seca, paladar alterado (disgeusia)
- sensação de inchaço, libertação de gases com mais frequência (flatulência).
- erupção cutânea, comichão (prurido).

Efeitos adversos **desconhecidos** (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

- inchaço na face e na garganta (angioedema), dificuldade em respirar (dispneia).

Efeitos adversos adicionais em crianças e adolescentes

- urticária.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V*](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar DIFICLIR

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

DIFICLIR ser-lhe-á fornecido sob a forma de suspensão, que poderá ser conservada até 27 dias. Conservar no frigorífico (2°C - 8°C). Não usar a suspensão após a data de validade que foi escrita no rótulo do frasco.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de DIFICLIR

- A substância ativa é a fidaxomicina.
- Os outros componentes são: celulose microcristalina, glicolato de amido de sódio, goma xantana, ácido cítrico, citrato de sódio, benzoato de sódio (ver secção 2), sucralose e aroma misto de bagas.

Qual o aspeto de DIFICLIR e conteúdo da embalagem

DIFICLIR é apresentado num frasco de vidro âmbar, sob a forma de granulado branco a branco-amarelado para suspensão oral. DIFICLIR ser-lhe-á fornecido sob a forma de suspensão pelo seu farmacêutico ou profissional de saúde, que terá o aspeto de uma suspensão branca a branca amarelada. A embalagem não contém a seringa e o adaptador para administração oral para utilização com este medicamento. Estes ser-lhe-ão entregues pelo seu farmacêutico ou outro profissional de saúde.

DIFICLIR também se encontra disponível sob a forma de comprimidos revestidos por película

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Alemanha

Fabricante

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Alemanha

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções de reconstituição:

1. Agitar o frasco de vidro para garantir que os grânulos se movimentam livremente e que não ocorre aglomeração de grânulos.
2. Medir 105 ml de água purificada e adicionar ao frasco de vidro. Ter em atenção que a estabilidade do granulado de fidaxomicina suspenso em água mineral, água da torneira ou outros líquidos não foi estabelecida.
3. Fechar o frasco de vidro e agitar vigorosamente durante pelo menos 1 minuto.
4. Verificar que o líquido resultante não possui grânulos aglomerados no fundo do frasco ou grumos. Caso sejam observados grânulos aglomerados ou grumos, agitar novamente o frasco de vidro vigorosamente durante pelo menos 1 minuto.
5. Deixar repousar o frasco durante 1 minuto.
6. Verificar se a suspensão está homogênea.
7. Escrever a data de validade da suspensão reconstituída no rótulo do frasco (o prazo de validade da suspensão reconstituída é de 27 dias).
8. Conservar o frasco no frigorífico (2-8°C) antes e durante a utilização.
9. Selecionar uma seringa e um adaptador adequados para administração oral de medicamentos líquidos, para medir a dose correta.

Após a reconstituição, a suspensão (110 m) terá um aspeto branco a branco-amarelado.

Uma seringa e um adaptador adequados, que estejam disponíveis no mercado, para administração oral de medicamentos líquidos, devem ser selecionados pelo profissional de saúde de modo a permitir que o doente ou o cuidador meça a dose correta. O adaptador deve ser adequado para utilização em associação com a seringa selecionada e ser ajustado ao tamanho do gargalo do frasco, por exemplo um adaptador de frasco de pressão (27 mm) ou um adaptador de frasco universal.

No caso de o tratamento com fidaxomicina ser iniciado em ambiente hospitalar e o doente receber alta antes do final do tratamento no hospital, o doente deve receber a suspensão oral e uma seringa e um adaptador para administração oral adequados. Os doentes ou cuidadores não devem preparar a suspensão oral em casa.

A capacidade recomendada da seringa para medir a dose da suspensão oral é apresentada na tabela em baixo.

Capacidade sugerida da seringa para uso oral para uma dispensa adequada

Volume da dose prescrita

1 ml
2 – 5 ml

**Capacidade recomendada da seringa
para uso oral**

Seringa para uso oral de 1 ml
Seringa para uso oral de 5 ml

Se possível, a graduação correspondente à dose adequada deve ser marcada ou assinalada (consoante a tabela posológica da secção 4.2) na seringa para uso oral.

Administração via sonda para nutrição parentérica:

No caso de administração usando uma sonda (nutrição parentérica), deve ser selecionada pelo profissional de saúde uma sonda disponível no mercado que seja adequada. As sondas para nutrição parentérica em cloreto de polivinil (PVC) e poliuretano (PUR) mostraram ser compatíveis com a suspensão oral. O tamanho recomendado da sonda para nutrição parentérica e o volume a administrar de água são apresentados na tabela em baixo.

Tamanho recomendado da sonda para nutrição parentérica e volume a administrar

Tamanho recomendado da sonda (diâmetro)	Volume a administrar recomendado*
4 Fr	pelo menos 1 ml
5 Fr	pelo menos 2 ml
6-7 Fr	pelo menos 3 ml
8 Fr	pelo menos 4 ml

* Baseado em sondas com 120 cm