

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DIFICLIR 200 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg fidaxomicínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tablety v tvare kapsúl o veľkosti 14 mm, bielej až sivobielej farby, s vyrazeným "FDX" na jednej strane a "200" na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

DIFICLIR filmom obalené tablety je indikovaný na liečbu infekcií *Clostridioides difficile* (CDI), taktiež známe ako hnačka vyvolaná *C. difficile* (CDAD) u dospelých a pediatrických pacientov s telesnou hmotnosťou minimálne 12,5 kg (pozri časť 4.2 a 5.1).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne nariadenia pre správne používanie antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Obvyklé dávkovanie

Odporúčaná dávka je 200 mg (jedna tableta) podávaných dvakrát denne (raz za 12 hodín) počas 10 dní (pozri časť 5.1).

DIFICLIR 40 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu sa môže používať u dospelých, ktorí majú problémy s prehltním tablet.

Predĺžené pulzné dávkovanie

Jedna 200 mg tableta fidaxomicínu podávaná dvakrát denne počas prvých 5 dní (bez užitia tablety na 6. deň) potom od 7. dňa po 25. deň jedna 200 mg tableta podávaná každý druhý deň (pozri časť 5.1).

Ak sa dávka vynechala, vynechanú dávku treba užiť čo najskôr, alebo ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, užitie vynechanej tablety treba úplne vynechať.

Osobitné skupiny pacientov

Populácia starších pacientov

Úprava dávky sa nepovažuje za potrebnú (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky sa nepovažuje za potrebnú. Vzhľadom na obmedzené klinické údaje u tejto skupiny pacientov sa má fidaxomicín používať obozretne u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Úprava dávky sa nepovažuje za potrebnú. Vzhľadom na obmedzené klinické údaje u tejto skupiny pacientov sa má fidaxomicín používať obozretne u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka u pediatrických pacientov s hmotnosťou minimálne 12,5 kg je 200 mg podávaných dvakrát denne (raz za 12 hodín) počas 10 dní za použitia filmom obalených tabliet alebo granulátu na perorálnu suspenziu.

U pacientov s telesnou hmotnosťou menšou než 12,5 kg sa odporúčajú nižšie dávky. Pozri súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) DIFICLIR 40 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu.

Spôsob podávania

DIFICLIR je určený na perorálne použitie.

Filmom obalené tablety sa majú užívať vcelku spolu s vodou.

Môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitívne reakcie

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane závažného angioedému (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby fidaxomicínom vyskytnú závažné alergické reakcie, liečba sa má ukončiť a majú sa prijať vhodné opatrenia.

Niektorí pacienti s hypersenzitívnymi reakciami uvádzali v anamnéze alergiu na makrolidy.

Fidaxomicín sa má používať obozretne u pacientov so známou alergiou na makrolidy.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Vzhľadom na obmedzené klinické údaje sa má fidaxomicín používať obozretne u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pseudomembranózna kolitída, fulminantná alebo život ohrozujúca CDI

Vzhľadom na obmedzené klinické údaje sa má fidaxomicín používať obozretne u pacientov s pseudomembranóznou kolitídou, fulminantnou alebo život ohrozujúcou CDI.

Súbežné podávanie silných inhibítorov P-glykoproteínu

Neodporúča sa súbežné podávanie silných inhibítorov P-glykoproteínu, ako je cyklosporín, ketokonazol, erytromycín, klaritromycín, verapamil, dronedarón a amiodarón (pozri časti 4.5 a 5.2). V prípade súbežného podávania fidaxomicínu a silných inhibítorov P-glykoproteínu sa odporúča postupovať opatrne.

Pediatrická populácia

V klinických skúšaní bol len jeden pediatrický pacient mladší ako 6 mesiacov vystavený fidaxomicínu. Preto treba pri liečbe pacientov mladších ako 6 mesiacov postupovať opatrne.

Testovanie na kolonizáciu *C. difficile* alebo stanovenie toxínov sa neodporúča u detí mladších ako 1 rok, vzhľadom na vysoký pomer asymptomatickej kolonizácie, pokiaľ nie je prítomná závažná hnačka u detí s rizikovými faktormi stázy ako Hirschsprungova choroba, operovaná análna atrezia alebo ďalšie závažné poruchy (črevnej) motility. Vždy sa majú hľadať alternatívne etiológie a musí sa potvrdiť enterokolitída spôsobená *C. difficile*.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok inhibítorov P-gp na fidaxomicín

Fidaxomicín je substrátom P-gp. Súbežné podávanie jednorazových dávok inhibítora P-gp, cyklosporínu A a fidaxomicínu spôsobilo u zdravých dobrovoľníkov 4-násobné zvýšenie C_{max} a 2-násobné zvýšenie AUC fidaxomicínu a 9,5-násobné zvýšenie C_{max} a 4-násobné zvýšenie AUC hlavného aktívneho metabolitu OP-1118. Klinický význam tohto zvýšenia expozície nie je jasný, a preto sa neodporúča súbežné podávanie silných inhibítorov P-gp, ako je cyklosporín, ketokonazol, erytromycín, klaritromycín, verapamil, dronedarón a amiodarón (pozri časti 4.4 a 5.2).

Účinok fidaxomicínu na substráty P-gp

Fidaxomicín môže byť miernym až stredným inhibítorom P-gp v čreve. Fidaxomicín (200 mg dvakrát denne) mal slabý, ale klinicky nevýznamný účinok na expozíciu digoxínu. Nie je však možné vylúčiť väčší účinok na substráty P-gp s nižšou biologickou dostupnosťou, ktoré sú citlivejšie na inhibíciu P-gp v čreve, ako je napríklad dabigatran etexilát.

Účinok fidaxomicínu na iné prenášače

Fidaxomicín nemá klinicky významný účinok na expozíciu rosuvastatínu, ktorý je substrátom pre prenášače OATP2B1 a BCRP. Súbežné podanie 200 mg fidaxomicínu dvakrát denne s jednorazovou dávkou 10 mg rosuvastatínu zdravým dobrovoľníkom nemalo klinicky významný účinok na AUC_{inf} rosuvastatínu.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie boli vykonané len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú údaje o použití fidaxomicínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu fidaxomicínu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa fidaxomicín a jeho metabolity vylučujú do materského mlieka. Hoci sa neočakáva žiaden účinok u dojčených novorodencov alebo dojčiat, keďže systémová expozícia fidaxomicínu je nízka, riziko pre novorodencov alebo dojčatá nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť, alebo prerušiť liečbu fidaxomicínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V hodnotení na potkanoch nemal fidaxomicín žiadny vplyv na plodnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

DIFICLIR nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami bolo vracanie (1,2 %), nauzea (2,7 %) a zápcha (1,2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 1 uvádza nežiaduce účinky spojené s podávaním fidaxomicínu dvakrát denne v liečbe infekcií spôsobených *C. difficile* podľa triedy orgánových systémov a hlásené najmenej u dvoch pacientov.

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($\leq 1/10\,000$), nie sú známe (nie je možné určiť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Časté	Menej časté	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému		vyrážka, svrbenie	hypersenzitivita (angioedém, dyspnoe)
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla	
Poruchy nervového systému		závrat, bolesť hlavy, dysgeúzia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	vracanie, nauzea, zápcha	nafúknutie brucha, flatulencia, sucho v ústach	

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Akútne alergické reakcie, ako je angioedém a dyspnoe, boli hlásené po uvedení na trh (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť fidaxomicínu sa hodnotila u 136 pacientov vo veku od 0 do < 18 rokov. Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí budú rovnaké ako u dospelých. Okrem nežiaducich reakcií na liek, ktoré sú uvedené v tabuľke 1, sa zaznamenali dva prípady urtikárie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

Počas klinického skúšania alebo z údajov po uvedení lieku na trh neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie z akútneho predávkovania. Avšak potenciálne nežiaduce reakcie nemožno vylúčiť a odporúčajú sa celkové podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiarická, črevné antiflogistiká a antiinfektíva, antibiotiká, ATC kód: A07AA12

Mechanizmus účinku

Fidaxomicín je antibiotikum patriace do triedy makrocyclických antibakteriálnych látok. Fidaxomicín je baktericídny a inhibuje syntézu RNA bakteriálnou RNA polymerázou. Interferuje s RNA polymerázou v odlišnom mieste než rifamycíny. K inhibícii klostridiálnej RNA polymerázy dochádza pri 20-násobne nižšej koncentrácii než je tomu pri enzýme baktérie *E. coli* (1 µM oproti 20 µM), čo čiastočne vysvetľuje značnú špecifickosť aktivity fidaxomicínu. Bolo preukázané, že fidaxomicín inhibuje tvorbu spór *C. difficile in vitro*.

Farmakokinetické/farmakodynamické (PK/PD) vzťahy

Fidaxomicín je lokálne pôsobiaci liek. Keďže ide o lokálne liečivo, nie je možné stanoviť systémové FK/FD vzťahy, avšak z údajov *in vitro* vyplýva, že baktericídna aktivita fidaxomicínu má časovú závislosť a naznačujú, že čas, kedy koncentrácie fidaxomicínu presahujú MIC, môže byť parametrom viac vypovedajúcim o klinickej účinnosti.

Hraničné hodnoty

Fidaxomicín je lokálne pôsobiaci liek, ktorý nemôže byť použitý na liečbu systémových infekcií, a teda stanovenie klinickej hraničnej hodnoty citlivosti nie je relevantné. Epidemiologická hraničná hodnota fidaxomicínu a *C. difficile*, rozlišujúca populáciu divokého typu od izolantov so získanými znakmi rezistencie, je $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobiálne spektrum

Fidaxomicín je antimikrobiálne liečivo s úzkym spektrom účinku a s baktericídnou aktivitou proti *C. difficile*. Fidaxomicín má MIC₉₀ 0,25 mg/l proti *C. difficile* a jeho hlavný metabolit, OP-1118 má MIC₉₀ 8 mg/l. Gram negatívne organizmy nie sú vo svojej podstate citlivé na fidaxomicín.

Účinok na črevnú flóru

Klinické skúšania preukázali, že liečba fidaxomicínom neovplyvňuje koncentrácie bakteroidov alebo iné hlavné zložky mikróflóry v stolici pacientov s CDI.

Mechanizmus rezistencie

Nie sú známe žiadne prenosné častice, ktoré vyvolajú rezistenciu voči fidaxomicínu. Taktiež nebola zistená žiadna skrížená rezistencia s antibiotikami inej triedy, vrátane β -laktámov, makrolidov, metronidazolu, chinolónov, rifampicínu a vankomycínu. Špecifické mutácie RNA polymerázy sú spojené so zníženou citlivosťou na fidaxomicín.

Klinická účinnosť u dospelých

Účinnosť fidaxomicínu sa hodnotila v dvoch hlavných, randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách 3. fázy (štúdia 003 a 004). Fidaxomicín sa porovnával s perorálne podávaným vankomycínom. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo klinické vyliečenie hodnotené po 12 dňoch.

Non-inferiorita fidaxomicínu v porovnaní s vankomycínom bola preukázaná v oboch štúdiách (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2 Súhrnné výsledky štúdií 003 a 004

Podľa protokolu (PP)	Fidaxomicín (200 mg dvakrát denne počas 10 dní)	Vankomycín (125 mg štyrikrát denne počas 10 dní)	95 % interval spoľahlivosti*
Klinická liečba	91,9 % (442/481 pacientov)	90,2 % (467/518 pacientov)	(-1,8, 5,3)
Upravený zámer liečiť (mITT)	Fidaxomicín (200 mg dvakrát denne)	Vankomycín (125 mg štyrikrát denne)	95 % interval spoľahlivosti*
Klinická liečba	87,9 % (474/539 pacientov)	86,2 % (488/566 pacientov)	(-2,3, 5,7)

*pre rozdiel v liečbe

Miera recidívy počas 30 dní po liečbe bola hodnotená ako sekundárny koncový ukazovateľ. Miera recidívy (vrátane relapsov) bola výrazne nižšia pri fidaxomicíne (14,1 % oproti 26,0 % s 95 % IS [-16,8 %, -6,8 %]), tieto štúdie však neboli prospektívne určené na preukázanie prevencie pred opakovanou infekciou novým kmeňom.

Opis populácie pacientov v hlavných klinických skúšaniach u dospelých

V dvoch hlavných klinických skúšaniach u pacientov s CDI bolo 47,9 % (479/999) pacientov (populácia podľa protokolu) ≥ 65 rokov a 27,5 % (275/999) pacientov bolo súbežne liečených antibiotikami počas trvania skúšania. Dvadsaťštyri percent pacientov spĺňalo na začiatku skúšania minimálne jedno z nasledujúcich troch kritérií pre hodnotenie závažnosti: telesná teplota $> 38,5$ °C, počet leukocytov $> 15\,000$ alebo hodnota kreatinínu $\geq 1,5$ mg/dl. Pacienti s fulminantnou kolitídou a pacienti s viacerými epizódami CDI (definované ako viac než jedna epizóda počas predchádzajúcich 3 mesiacov) boli z týchto skúšaní vylúčení.

Skúšanie s predĺženým pulzným dávkovaním fidaxomicínu (EXTEND)

EXTEND bola randomizovaná, otvorená štúdia, ktorá porovnávala predĺžené pulzné dávkovanie fidaxomicínu s perorálne podávaným vankomycínom. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo trvalé klinické vyliečenie 30 dní po ukončení liečby (55. deň v prípade fidaxomicínu, 40. deň v prípade vankomycínu). Trvalé klinické vyliečenie 30 dní po ukončení liečby bolo signifikantne vyššie pre fidaxomicín v porovnaní s vankomycínom (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3 Výsledky štúdie EXTEND

Upravený zámer liečiť (mITT)	Fidaxomicín (200 mg dvakrát denne prvých 5 dní, potom 200 mg každý druhý deň)	Vankomycín (125 mg štyrikrát denne počas 10 dní)	95 % interval spoľahlivosti*
Klinické vyliečenie 30 dní po ukončení liečby	70,1 % (124/177 pacientov)	59,2 % (106/179 pacientov)	(1,0, 20,7)

*pre rozdiel v liečbe

Opis populácie pacientov v skúšaní s predĺženým pulzným dávkovaním fidaxomicínu

Skúšania sa uskutočnilo s dospelými vo veku 60 rokov a staršími. Stredný vek pacientov bol 75. 72 % (257/356) dostávalo počas posledných 90 dní iné antibiotiká. 36,5 % malo závažnú infekciu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť fidaxomicínu u pediatrických pacientov vo veku 0 až < 18 rokov sa skúmala v multicentrickej, pre skúšajúceho zaslepanej, randomizovanej štúdii s paralelnou skupinou, v ktorej sa 148 pacientov randomizovalo buď k fidaxomicínu, alebo vankomycínu v pomere 2 : 1. Celkovo sa randomizovalo 30 pacientov vo vekovej skupine < 2 roky, 49 pacientov vo vekovej skupine 2 až < 6 rokov, 40 pacientov vo vekovej skupine 6 až < 12 rokov a 29 pacientov vo vekovej skupine 12 až < 18 rokov. Potvrdená klinická odpoveď 2 dni po ukončení liečby bola v skupine s fidaxomicínom a v skupine s vankomycínom podobná (77,6 % vs. 70,5 % s bodovým rozdielom 7,5 % a 95 % IS pre rozdiel [-7,4 %, 23,9 %]). Miera recidívy 30 dní po ukončení liečby bola pri fidaxomicíne numericky nižšia (11,8 % vs. 29,0 %), avšak rozdiel miery nie je štatisticky významný (bodový rozdiel -15,8 % a 95 % IS pre rozdiel [-34,5 %, 0,5 %]). Obe liečby mali podobný bezpečnostný profil.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biodostupnosť u ľudí nie je známa. U zdravých dospelých jedincov je C_{max} približne 9,88 ng/ml a AUC_{0-t} je 69,5 ng.hod/ml po podaní 200 mg fidaxomicínu s T_{max} 1,75 hodín. U pacientov s CDI majú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie fidaxomicínu a jeho hlavného metabolitu OP-1118 tendenciu byť 2- až 6-krát vyššie než u zdravých dospelých jedincov. Po podaní 200 mg fidaxomicínu každých 12 hodín počas 10 dní bola pozorovaná veľmi obmedzená akumulácia fidaxomicínu alebo OP-1118 v plazme.

Plazmatické koncentrácie C_{max} fidaxomicínu boli o 22 % nižšie a plazmatické koncentrácie C_{max} OP-1118 boli o 33 % nižšie po jedle s vysokým obsahom tuku v porovnaní so stavom nalačno, ale rozsah expozície (AUC_{0-t}) bol ekvivalentný.

Fidaxomicín a metabolit OP-1118 sú substráty P-gp.

In vitro štúdie preukázali, že fidaxomicín a jeho metabolit OP-1118 sú inhibítory prenášačov BCRP, MRP2 a OATP2B1, no nebolo zistené, že sú substrátmi. V rámci klinického používania nemá fidaxomicín žiadny klinicky relevantný účinok na expozíciu rosuvastatínu, ktorý je substrátom pre OATP2B1 a BCRP (pozri časť 4.5). Klinický význam inhibície MRP2 nie je známy.

Distribúcia

Distribučný objem u ľudí nie je známy vzhľadom na veľmi obmedzené vstrebávanie fidaxomicínu.

Biotransformácia

Vzhľadom na nízku systémovú absorpciu fidaxomicínu nebola vykonaná žiadna rozsiahla analýza metabolitov v plazme. Hlavný metabolit OP-1118 sa vytvára prostredníctvom hydrolyzy izobutyrylesteru. *In vitro* štúdie metabolizmu ukázali, že tvorba OP-1118 nie je závislá na enzýmoch CYP450. Tento metabolit taktiež vykazuje antimikrobiálnu aktivitu (pozri časť 5.1).

Fidaxomicín neindukuje ani neinhibuje enzýmy CYP450 *in vitro*.

Eliminácia

Po jednorazovej dávke 200 mg fidaxomicínu bola väčšia časť podanej dávky (viac ako 92 %) zachytená v stolici ako fidaxomicín alebo jeho metabolit OP-1118 (66 %). Hlavné eliminačné cesty systémovo dostupného fidaxomicínu neboli dosiaľ popísané. Eliminácia močom je zanedbateľná (< 1 %). V ľudskom moči boli zaznamenané len veľmi nízke hladiny OP-1118 a žiaden fidaxomicín. Polčas rozpadu fidaxomicínu je približne 8 – 10 h.

Osobité skupiny pacientov

Starší ľudia

Zdá sa, že plazmatické hladiny sú zvýšené u starších pacientov (vek ≥ 65 rokov). Hladiny fidaxomicínu a OP-1118 boli približne 2-krát väčšie u pacientov ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi < 65 rokov. Tento rozdiel nie je považovaný za klinicky významný.

Pediatrická populácia

Po podaní filmom obalených tabliet boli priemerné (SD) hladiny v plazme u pediatrických pacientov vo veku 6 až < 18 rokov po 1 až 5 hodinách po podaní dávky 48,53 (69,85) ng/ml pre fidaxomicín a 143,63 (286,31) ng/ml pre jeho hlavný metabolit OP-1118.

Zápalové črevné ochorenie

Údaje z otvorenej štúdie s jednou skupinou dospelých pacientov s CDI so súbežným zápalovým ochorením čriev (IBD) neukázali významný rozdiel v plazmatických koncentráciách fidaxomicínu alebo jeho hlavného metabolitu OP-1118 u pacientov s IBD v porovnaní s pacientami bez IBD v iných štúdiách. Maximálne plazmatické hladiny fidaxomicínu a OP-1118 u pacientov s CDI so súbežným IBD boli v rozmedzí hodnôt, ktoré boli zistené u pacientov s CDI bez IBD.

Porucha funkcie pečene

Obmedzené údaje od dospelých pacientov s anamnézou chronickej aktívnej cirhózy pečene z klinických skúšaní fázy III ukázali, že priemerné plazmatické hladiny fidaxomicínu môžu byť približne 2-krát vyššie a priemerné plazmatické hladiny OP-1118 približne 3-krát vyššie ako u pacientov bez cirhózy.

Porucha funkcie obličiek

Obmedzené údaje od dospelých pacientov naznačujú, že neexistuje výrazný rozdiel v plazmatickej koncentrácii fidaxomicínu alebo OP-1118 medzi pacientmi so zníženou funkciou obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) a pacientmi s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu > 50 ml/min).

Pohlavie, hmotnosť a rasa

Obmedzené údaje naznačujú, že pohlavie, hmotnosť alebo rasa nemajú žiadny významný vplyv na koncentráciu fidaxomicínu alebo OP-1118 v plazme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčné parametre a parametre plodnosti nepreukázali žiadne štatisticky významné rozdiely u potkanov, ktoré dostávali fidaxomicín v dávkach do 6,3 mg/kg/deň (intravenózne).

U juvenilných zvierat sa nezaznamenali žiadne cieľové orgány pre toxicitu a v neklinických štúdiách sa nezaznamenali žiadne dôležité potenciálne riziká, ktoré by mohli byť relevantné pre pediatrických pacientov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

Mikrokryštalická celulóza
Predželatínovaný škrob (kukuričný)
Hydroxypropylcelulóza
Butylhydroxytoluén
Škrobový glykolát sodný
Magneziumstearát

Obal tablety:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Mastenec
Polyetylénglykol
Lecitín (sójový)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

100 x 1 filmom obalená tableta v alu/alu perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávok

20 x 1 filmom obalená tableta v alu/alu perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávok).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/733/003-004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 05. decembra 2011
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. augusta 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

DIFICLIR 40 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálnej suspenzie po rekonštitúcii s vodou obsahuje 40 mg fidaxomicínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát na perorálnu suspenziu.

Biely až svetložltý granulát.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

DIFICLIR granulát na perorálnu suspenziu je indikovaný na liečbu infekcií *Clostridioides difficile* (CDI), taktiež známe ako hnačka vyvolaná *C. difficile* (CDAD) u dospelých a pediatrických pacientov vo veku 0 až < 18 rokov (pozri časť 4.2 a 5.1).

Je potrebné vziať do úvahy oficiálne nariadenia pre správne používanie antibakteriálnych látok.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Obvyklé dávkovanie

Odporúčaná dávka je 200 mg (5 ml) podávaných dvakrát denne (raz za 12 hodín) počas 10 dní (pozri časť 5.1).

Predĺžené pulzné dávkovanie

Fidaxomicín 40 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu (5 ml) podávaný dvakrát denne počas prvých 5 dní (bez užitia suspenzie na 6. deň) potom jedenkrát denne každý druhý deň od 7. dňa po 25. deň (pozri časť 5.1).

Ak sa dávka vynechala, vynechanú dávku treba užiť čo najskôr, alebo ak je už takmer čas na ďalšiu dávku, užitie vynechanej tablety treba úplne vynechať.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Úprava dávky sa nepovažuje za potrebnú. Vzhľadom na obmedzené klinické údaje u tejto skupiny pacientov sa má fidaxomicín používať obozretne u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Úprava dávky sa nepovažuje za potrebnú. Vzhľadom na obmedzené klinické údaje u tejto skupiny pacientov sa má fidaxomicín používať obozretne u pacientov so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Pre účely správneho dávkovania v pediatrickej populácii sa môže použiť granulát pre perorálnu suspenziu alebo filmom obalené tablety.

Odporúčaná dávka u pediatrických pacientov s hmotnosťou minimálne 12,5 kg je 200 mg (5 ml perorálnej suspenzie) podávaných dvakrát denne (raz za 12 hodín) počas 10 dní.

V tabuľke nižšie je uvedená odporúčaná dávka perorálnej suspenzie u pediatrických pacientov podľa telesnej hmotnosti, ktorá sa má podávať dvakrát denne (raz za 12 hodín) počas 10 dní.

Tabuľka 1: Pokyny na dávkovanie perorálnej suspenzie

Rozpätie hmotnosti pacienta	mg/dávka (raz za 12 hodín)	Objem perorálnej suspenzie fidaxomicínu (raz za 12 hodín)
< 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

Spôsob podávania

DIFICLIR je určený na perorálne použitie (požitím alebo v prípade potreby katétrom na enterálnu výživu za použitia striekačky).

Granulát na perorálnu suspenziu sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Pokyny na rekonštitúciu lieku pred podaním a pokyny na podanie cez katéter na enterálnu výživu nájdete v časti 6.6.

Pokyny na použitie perorálnej suspenzie:

Fľašu vyberte z chladničky 15 minút pred podaním a približne 10-krát ňou opatrne potraste. Po rekonštitúcii sa môže perorálna suspenzia podávať iba pomocou perorálnej striekačky a adaptéra, ktorý poskytol zdravotnícky pracovník. Po každom použití sa má fľaša vrátiť späť do chladničky.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitívne reakcie

Boli hlásené hypersenzitívne reakcie vrátane závažného angioedému (pozri časť 4.8). Ak sa počas liečby fidaxomicínom vyskytnú závažné alergické reakcie, liečba sa má ukončiť a majú sa prijať vhodné opatrenia.

Niektorí pacienti s hypersenzitívnymi reakciami uvádzali v anamnéze alergiu na makrolidy.

Fidaxomicín sa má používať obozretne u pacientov so známou alergiou na makrolidy.

Porucha funkcie obličiek a pečene

Vzhľadom na obmedzené klinické údaje sa má fidaxomicín používať obozretne u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek alebo u pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Pseudomembranózna kolitída, fulminantná alebo život ohrozujúca CDI

Vzhľadom na obmedzené klinické údaje sa má fidaxomicín používať obozretne u pacientov s pseudomembranóznou kolitídou, fulminantnou alebo život ohrozujúcou CDI.

Súbežné podávanie silných inhibítorov P-glykoproteínu

Neodporúča sa súbežné podávanie silných inhibítorov P-glykoproteínu, ako je cyklosporín, ketokonazol, erytromycín, klaritromycín, verapamil, dronedarón a amiodarón (pozri časti 4.5 a 5.2). V prípade súbežného podávania fidaxomicínu a silných inhibítorov P-glykoproteínu sa odporúča postupovať opatrne.

DIFICLIR obsahuje sodík

DIFICLIR obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 5 ml suspenzie, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Pediatrická populácia

V klinických skúšaníach bol len jeden pediatrický pacient mladší ako 6 mesiacov vystavený fidaxomicínu a ani jeden pacient s telesnou hmotnosťou menej ako 4 kg. Preto sa má fidaxomicín používať obozretne u týchto pacientov.

Testovanie na kolonizáciu *C. difficile* alebo stanovenie toxínov sa neodporúča u detí mladších ako 1 rok, vzhľadom na vysoký pomer asymptomatickej kolonizácie, pokiaľ nie je prítomná závažná hnačka u detí s rizikovými faktormi stázy ako Hirschsprungova choroba, operovaná análna atrezia alebo ďalšie závažné poruchy (črevnej) motility. Vždy sa majú hľadať alternatívne etiológie a musí sa potvrdiť enterokolitída spôsobená *C. difficile*.

Obsah benzoátu sodného

Tento liek obsahuje v každom ml perorálnej suspenzie 2,5 mg benzoátu sodného (E 211). Benzoát sodný (E 211) môže u novorodencov (do 4 týždňov veku) zhoršiť žltacku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok inhibítorov P-gp na fidaxomicín

Fidaxomicín je substrátom P-gp. Súbežné podávanie jednorazových dávok inhibítora P-gp, cyklosporínu A a fidaxomicínu spôsobilo u zdravých dobrovoľníkov 4-násobné zvýšenie C_{max} a 2-násobné zvýšenie AUC fidaxomicínu a 9,5-násobné zvýšenie C_{max} a 4-násobné zvýšenie AUC hlavného aktívneho metabolitu OP-1118. Klinický význam tohto zvýšenia expozície nie je jasný, a preto sa neodporúča súbežné podávanie silných inhibítorov P-gp, ako je cyklosporín, ketokonazol, erytromycín, klaritromycín, verapamil, dronedarón a amiodarón (pozri časti 4.4 a 5.2).

Účinok fidaxomicínu na substráty P-gp

Fidaxomicín môže byť miernym až stredným inhibítorom P-gp v čreve.

Fidaxomicín (200 mg dvakrát denne) mal slabý, ale klinicky nevýznamný účinok na expozíciu digoxínu. Nie je však možné vylúčiť väčší účinok na substráty P-gp s nižšou biologickou dostupnosťou, ktoré sú citlivejšie na inhibíciu P-gp v čreve, ako je napríklad dabigatran etexilát.

Účinok fidaxomicínu na iné prenášače

Fidaxomicín nemá klinicky významný účinok na expozíciu rosuvastatínu, ktorý je substrátom pre prenášače OATP2B1 a BCRP. Súbežné podanie 200 mg fidaxomicínu dvakrát denne s jednorazovou dávkou 10 mg rosuvastatínu zdravým dobrovoľníkom nemalo klinicky významný účinok na AUC_{inf} rosuvastatínu.

Pediatrická populácia

Štúdie interakcie sa vykonali len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú údaje o použití fidaxomicínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity. Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu fidaxomicínu počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa fidaxomicín a jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Hoci sa neočakáva žiadny účinok u dojčených novorodencov alebo dojčiat, keďže systémová expozícia fidaxomicínu je nízka, riziko pre novorodencov alebo dojčatá nemožno vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či prerušiť liečbu fidaxomicínom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V hodnotení na potkanoch nemal fidaxomicín žiadny vplyv na plodnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

DIFICLIR nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi reakciami bolo vracanie (1,2 %), nauzea (2,7 %) a zápcha (1,2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 2 uvádza nežiaduce reakcie spojené s podávaním fidaxomicínu dvakrát denne v liečbe infekcií spôsobených *C. difficile* podľa triedy orgánových systémov a hlásené najmenej u dvoch pacientov.

Frekvencia nežiaducich reakcií je definovaná nasledovne: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé

($\leq 1/10\,000$), nie sú známe (nie je možné určiť z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané podľa klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 2: Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Časté	Menej časté	Neznáme (z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému		vyrážka, svrbenie	hypersenzitivita (angioedém, dyspnoe)
Poruchy metabolizmu a výživy		znížená chuť do jedla	
Poruchy nervového systému		závrat, bolesť hlavy, dysgeúzia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	vracanie, nauzea, zápcha	nafúknutie brucha, flatulencia, sucho v ústach	

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Akútne alergické reakcie, ako je angioedém a dyspnoe, boli hlásené po uvedení na trh (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť fidaxomicínu sa hodnotila u 136 pacientov vo veku od 0 do < 18 rokov. Očakáva sa, že frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich reakcií u detí budú rovnaké ako u dospelých. Okrem nežiaducich reakcií na liek, ktoré sú uvedené v tabuľke 2, sa zaznamenali dva prípady urtikárie.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Počas klinického skúšania alebo z údajov po uvedení lieku na trh neboli hlásené žiadne nežiaduce reakcie z akútneho predávkovania. Avšak potenciálne nežiaduce reakcie nemožno vylúčiť a odporúčajú sa celkové podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiaroidá, črevné antiflogistiká a antiinfektíva, antibiotiká, ATC kód: A07AA12

Mechanizmus účinku

Fidaxomicín je antibiotikum patriace do triedy makrocyclických antibakteriálnych látok. Fidaxomicín je baktericídny a inhibuje syntézu RNA bakteriálnou RNA polymerázou. Interferuje s RNA polymerázou v odlišnom mieste než rifamycíny. K inhibícii klostridiálnej RNA polymerázy dochádza pri 20-násobne nižšej koncentrácii než je tomu pri enzýme baktérie *E. coli* (1 µM oproti 20 µM), čo čiastočne vysvetľuje značnú špecifickosť aktivity fidaxomicínu. Bolo preukázané, že fidaxomicín inhibuje tvorbu spór *C. difficile in vitro*.

Farmakokinetické/farmakodynamické (PK/PD) vzťahy

Fidaxomicín je lokálne pôsobiaci liek. Keďže ide o lokálne liečivo, nie je možné stanoviť systémové FK/FD vzťahy, avšak z údajov *in vitro* vyplýva, že baktericídna aktivita fidaxomicínu má časovú závislosť a naznačujú, že čas, kedy koncentrácie fidaxomicínu presahujú MIC, môže byť parametrom viac vypovedajúcim o klinickej účinnosti.

Hraničné hodnoty

Fidaxomicín je lokálne pôsobiaci liek, ktorý nemôže byť použitý na liečbu systémových infekcií, a teda stanovenie klinickej hraničnej hodnoty citlivosti nie je relevantné. Epidemiologická hraničná hodnota fidaxomicínu a *C. difficile*, rozlišujúca populáciu divokého typu od izolantov so získanými znakmi rezistencie, je $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobiálne spektrum

Fidaxomicín je antimikrobiálne liečivo s úzkym spektrom účinku a s baktericídnu aktivitou proti *C. difficile*. Fidaxomicín má MIC₉₀ 0,25 mg/l proti *C. difficile* a jeho hlavný metabolit, OP-1118 má MIC₉₀ 8 mg/l. Gram negatívne organizmy nie sú vo svojej podstate citlivé na fidaxomicín.

Účinok na črevnú flóru

Klinické skúšania preukázali, že liečba fidaxomicínom neovplyvňuje koncentrácie bakteroidov alebo iné hlavné zložky mikroflóry v stolici pacientov s CDI.

Mechanizmus rezistencie

Nie sú známe žiadne prenosné častice, ktoré vyvolajú rezistenciu voči fidaxomicínu. Taktiež nebola zistená žiadna skrížená rezistencia s antibiotikami inej triedy, vrátane β-laktámov, makrolidov, metronidazolu, chinolónov, rifampicínu a vankomycínu. Špecifické mutácie RNA polymerázy sú spojené so zníženou citlivosťou na fidaxomicín.

Klinická účinnosť u dospelých

Účinnosť fidaxomicínu sa hodnotila v dvoch hlavných, randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách 3. fázy (štúdia 003 a 004). Fidaxomicín sa porovnával s perorálne podávaným vankomycínom. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo klinické vyliečenie hodnotené po 12 dňoch.

Non-inferiorita fidaxomicínu v porovnaní s vankomycínom bola preukázaná v oboch štúdiách (pozri tabuľku 3).

Tabuľka 3 Súhrnné výsledky štúdií 003 a 004

Podľa protokolu (PP)	Fidaxomicín (200 mg	Vankomycín	95 % interval
----------------------	---------------------	------------	---------------

	dvakrát denne počas 10 dní)	(125 mg štyrikrát denne počas 10 dní)	spol'ahlivosti*
Klinická liečba	91,9 % (442/481 pacientov)	90,2 % (467/518 pacientov)	(-1,8, 5,3)
Upravený zámer liečiť (mITT)	Fidaxomicín (200 mg dvakrát denne)	Vankomycín (125 mg štyrikrát denne)	95 % interval spol'ahlivosti*
Klinická liečba	87,9 % (474/539 pacientov)	86,2 % (488/566 pacientov)	(-2,3, 5,7)

*pre rozdiel v liečbe

Miera recidívy počas 30 dní po liečbe bola hodnotená ako sekundárny koncový ukazovateľ. Miera recidívy (vrátane relapsov) bola výrazne nižšia pri fidaxomicíne (14,1 % oproti 26,0 % s 95 % IS [-16,8 %, -6,8 %]), tieto štúdie však neboli prospektívne určené na preukázanie prevencie pred opakovanou infekciou novým kmeňom.

Opis populácie pacientov v hlavných klinických skúšaníach u dospelých

V dvoch pilotných klinických skúšaníach u pacientov s CDI bolo 47,9 % (479/999) pacientov (populácia podľa protokolu) $\geq$ 65 rokov a 27,5 % (275/999) pacientov bolo súbežne liečených antibiotikami počas trvania skúšania. Dvadsaťštyri percent pacientov spĺňalo na začiatku skúšania minimálne jedno z nasledujúcich troch kritérií pre hodnotenie závažnosti: telesná teplota $>$ 38,5 °C, počet leukocytov $>$ 15 000 alebo hodnota kreatinínu $\geq$ 1,5 mg/dl. Pacienti s fulminantnou kolitídou a pacienti s viacerými epizódami CDI (definované ako viac než jedna epizóda počas predchádzajúcich 3 mesiacov) boli z týchto skúšaní vylúčení.

Skúšanie s predĺženým pulzným dávkovaním fidaxomicínu (EXTEND)

EXTEND bola randomizovaná, otvorená štúdia, ktorá porovnávala predĺžené pulzné dávkovanie fidaxomicínu s perorálne podávaným vankomycínom. Primárnym koncovým ukazovateľom bolo trvalé klinické vyliečenie 30 dní po ukončení liečby (55. deň v prípade fidaxomicínu, 40. deň v prípade vankomycínu). Trvalé klinické vyliečenie 30 dní po ukončení liečby bolo signifikantne vyššie pre fidaxomicín v porovnaní s vankomycínom (pozri tabuľku 4).

Tabuľka 4 Výsledky štúdie EXTEND

Upravený zámer liečiť (mITT)	Fidaxomicín (200 mg dvakrát denne prvých 5 dní, potom 200 mg každý druhý deň)	Vankomycín (125 mg štyrikrát denne počas 10 dní)	95 % interval spol'ahlivosti*
Klinické vyliečenie 30 dní po ukončení liečby	70,1 % (124/177 pacientov)	59,2 % (106/179 pacientov)	(1,0, 20,7)

*pre rozdiel v liečbe

Opis populácie pacientov v skúšaní s predĺženým pulzným dávkovaním fidaxomicínu

Skúšanie sa uskutočnilo s dospelými vo veku 60 rokov a staršími. Stredný vek pacientov bol 75. 72 % (257/356) dostávalo počas posledných 90 dní iné antibiotiká. 36,5 % malo závažnú infekciu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť fidaxomicínu u pediatrických pacientov vo veku 0 až $<$ 18 rokov sa skúmala v multicentrickej, pre skúšajúceho zaslepenej, randomizovanej štúdii s paralelnou skupinou, v ktorej sa 148 pacientov randomizovalo buď k fidaxomicínu, alebo vankomycínu v pomere 2 : 1. Celkovo sa randomizovalo 30 pacientov vo vekovej skupine $<$ 2 roky, 49 pacientov vo vekovej skupine 2 až $<$ 6 rokov, 40 pacientov vo vekovej skupine 6 až $<$ 12 rokov a 29 pacientov vo vekovej skupine 12 až $<$

18 rokov. Potvrdená klinická odpoveď 2 dni po ukončení liečby bola v skupine s fidaxomicínom a v skupine s vankomycínom podobná (77,6 % vs. 70,5 % s bodovým rozdielom 7,5 % a 95 % IS pre rozdiel [-7,4 %, 23,9 %]). Miera recidívy 30 dní po ukončení liečby bola pri fidaxomicíne numericky nižšia (11,8 % vs. 29,0 %), avšak rozdiel miery nie je štatisticky významný (bodový rozdiel -15,8 % a 95 % IS pre rozdiel [-34,5 %, 0,5 %]). Obe liečby mali podobný bezpečnostný profil.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Biodostupnosť u ľudí nie je známa. Po podaní fidaxomicínu filmom obalených tabliet u zdravých dospelých jedincov je $C_{\max}$ približne 9,88 ng/ml a AUC_{0-t} je 69,5 ng.hod/ml po podaní 200 mg fidaxomicínu s $T_{\max}$ 1,75 hodín. U pacientov s CDI majú priemerné maximálne plazmatické koncentrácie fidaxomicínu a jeho hlavného metabolitu OP-1118 tendenciu byť 2- až 6-krát vyššie než u zdravých dospelých jedincov. Po podaní 200 mg fidaxomicínu každých 12 hodín počas 10 dní bola pozorovaná veľmi obmedzená akumulácia fidaxomicínu alebo OP-1118 v plazme.

Plazmatické koncentrácie $C_{\max}$ fidaxomicínu boli o 22 % nižšie a plazmatické koncentrácie $C_{\max}$ OP-1118 boli o 33 % nižšie po jedle s vysokým obsahom tuku v porovnaní so stavom nalačno, ale rozsah expozície (AUC_{0-t}) bol ekvivalentný.

Fidaxomicín a metabolit OP-1118 sú substráty P-gp.

In vitro štúdie preukázali, že fidaxomicín a jeho metabolit OP-1118 sú inhibítory prenášačov BCRP, MRP2 a OATP2B1, no nebolo zistené, že sú substrátmi. V rámci klinického používania nemá fidaxomicín žiadny klinicky relevantný účinok na expozíciu rosuvastatínu, ktorý je substrátom pre OATP2B1 a BCRP (pozri časť 4.5). Klinický význam inhibície MRP2 nie je známy.

Distribúcia

Distribučný objem u ľudí nie je známy vzhľadom na veľmi obmedzené vstrebávanie fidaxomicínu.

Biotransformácia

Vzhľadom na nízku systémovú absorpciu fidaxomicínu nebola vykonaná žiadna rozsiahla analýza metabolitov v plazme. Hlavný metabolit OP-1118 sa vytvára prostredníctvom hydrolyzy izobutyrylesteru. *In vitro* štúdie metabolizmu ukázali, že tvorba OP-1118 nie je závislá na enzýmoch CYP450. Tento metabolit taktiež vykazuje antimikrobiálnu aktivitu (pozri časť 5.1).

Fidaxomicín neindukuje ani neinhibuje enzýmy CYP450 *in vitro*.

Eliminácia

Po jednorazovej dávke 200 mg fidaxomicínu bola väčšia časť podanej dávky (viac ako 92 %) zachytená v stolici ako fidaxomicín alebo jeho metabolit OP-1118 (66 %). Hlavné eliminačné cesty systémovo dostupného fidaxomicínu neboli dosiaľ popísané. Eliminácia močom je zanedbateľná (< 1 %). V ľudskom moči boli zaznamenané len veľmi nízke hladiny OP-1118 a žiaden fidaxomicín. Polčas rozpadu fidaxomicínu je približne 8 – 10 h.

Osobité skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Po podaní perorálnej suspenzie boli priemerné (SD) hladiny v plazme u pediatrických pacientov vo veku 0 až < 18 rokov po 1 až 5 hodinách po podaní dávky 34,60 (57,79) ng/ml pre fidaxomicín a 102,38 (245,19) ng/ml pre jeho hlavný metabolit OP-1118.

Starší ľudia

Zdá sa, že plazmatické hladiny sú zvýšené u starších pacientov (vek ≥ 65 rokov). Hladiny fidaxomicínu a OP-1118 boli približne 2-krát väčšie u pacientov ≥ 65 rokov v porovnaní s pacientmi < 65 rokov. Tento rozdiel nie je považovaný za klinicky významný.

Zápalové črevné ochorenie

Údaje z otvorenej štúdie s jednou skupinou dospelých pacientov s CDI so súbežným zápalovým ochorením čriev (IBD) užívajúcich tabletovú formu neukázali významný rozdiel v plazmatických koncentráciách fidaxomicínu alebo jeho hlavného metabolitu OP-1118 u pacientov s IBD v porovnaní s pacientami bez IBD v iných štúdiách. Maximálne plazmatické hladiny fidaxomicínu a OP-1118 u pacientov s CDI so súbežným IBD boli v rozmedzí hodnôt, ktoré boli zistené u pacientov s CDI bez IBD.

Porucha funkcie pečene

Obmedzené údaje od dospelých pacientov s anamnézou chronickej aktívnej cirhózy pečene užívajúcich tabletovú formu z klinických skúšaní fázy III ukázali, že priemerné plazmatické hladiny fidaxomicínu môžu byť približne 2-krát vyššie a priemerné plazmatické hladiny OP-1118 približne 3-krát vyššie ako u pacientov bez cirhózy.

Porucha funkcie obličiek

Obmedzené údaje od dospelých pacientov užívajúcich tabletovú formu naznačujú, že neexistuje výrazný rozdiel v plazmatickej koncentrácii fidaxomicínu alebo OP-1118 medzi pacientmi so zníženou funkciou obličiek (klírens kreatinínu < 50 ml/min) a pacientmi s normálnou funkciou obličiek (klírens kreatinínu > 50 ml/min).

Pohlavie, hmotnosť a rasa

Obmedzené údaje naznačujú, že pohlavie, hmotnosť alebo rasa nemajú žiadny významný vplyv na koncentráciu fidaxomicínu alebo OP-1118 v plazme.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu, reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčné parametre a parametre plodnosti nepreukázali žiadne štatisticky významné rozdiely u potkanov, ktoré dostávali fidaxomicín v dávkach do 6,3 mg/kg/deň (intravenózne).

U juvenilných zvierat sa nezaznamenali žiadne cieľové orgány pre toxicitu a v neklinických štúdiách sa nezaznamenali žiadne dôležité potenciálne riziká, ktoré by mohli byť relevantné pre pediatrických pacientov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Mikrokryštalická celulóza
Sodný škrobový glykolát
Xantánová guma
Kyselina citrónová
Citrát sodný
Benzoát sodný (E211)
Sukralóza
Príchut' ovocnej zmesi

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Rekonštituovaná suspenzia je stabilná 27 dní v chladničke (2 °C – 8 °C).

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Pre podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii, pozri časť 6.3.

Uchovávajte v originálnom balení na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jantárová sklenená fľaša s polypropylénovým bezpečnostným uzáverom na ochranu pred deťmi v hliníkovom vrecku, ktorá obsahuje 7,7 g granulátu na perorálnu suspenziu.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

DIFICLIR granulát na perorálnu suspenziu má rekonštituovať lekárnik alebo iný zdravotnícky pracovník predtým, ako vydá liek pacientovi. Pacienti alebo opatrovatelia si nemajú pripravovať perorálnu suspenziu doma.

Pokyny na rekonštitúciu:

1. Potraste sklenenou fľašou, aby sa granulát pohyboval voľne a aby nebol granulát spojený v zhlukoch.
2. Odmerajte si 105 ml čistenej vody a vlejte ju do sklenenej fľaše. Upozorňujeme, že sa nestanovila stabilita granulátu fidaxomicínu suspendovaného v minerálnej vode, vode z vodovodu ani v iných tekutinách.
3. Fľašu zatvorte a asi 1 minútu obsah intenzívne pretrepávajte.
4. Skontrolujte výslednú tekutinu, či sa na dne fľaše nenachádzajú žiadne zhluky alebo kusy granulátu. Ak zaznamenáte zhluky alebo kusy granulátu, sklenenú fľašu znova intenzívne pretrepávajte aspoň 1 ďalšiu minútu.
5. Nechajte fľašu 1 minútu odstáť.
6. Skontrolujte, či je suspenzia homogénna.
7. Na štítok fľaše napíšte dátum expirácie rekonštituovanej suspenzie (doba použiteľnosti rekonštituovanej suspenzie je 27 dní).
8. Pred použitím a počas používania uchovávajte fľašu v chladničke (2 – 8 °C).
9. Vyberte vhodnú perorálnu striekačku a adaptér na fľašu, ktorý je vhodný na dávkovanie tekutého lieku pre odmeranie správnej dávky.

Po rekonštitúcii bude mať suspenzia (110 ml) bielu až svetložltú farbu.

Vhodnú, komerčne dostupnú perorálnu striekačku a adaptér vhodný na dávkovanie tekutých liekov vyberie zdravotnícky pracovník tak, aby mohol pacient alebo opatrovateľ odmerať správnu dávku. Adaptér by mal byť vhodný na použitie v kombinácii so zvolenou perorálnou striekačkou a mal by sa prispôbiť veľkosti hrdla fľaše, napríklad zatlačací adaptér na fľaše (27 mm) alebo univerzálny adaptér na fľaše.

Ak sa liečba fidaxomicínom začne v nemocnici a pacient sa prepustí do domácej liečby ešte skôr, než sa dokončí liečba, pacient má dostať perorálnu suspenziu a vhodnú perorálnu striekačku a adaptér. Pacienti alebo opatrovatelia si nemajú pripravovať perorálnu suspenziu doma.

V tabuľke nižšie je uvedená odporúčaná kapacita perorálnej striekačky na meranie dávky perorálnej suspenzie.

Tabuľka 5: Navrhovaná kapacita perorálnej striekačky pre správne dávkovanie

Predpísaný objem dávky	Odporúčaná kapacita perorálnej striekačky
1 ml	1 ml perorálna striekačka
2 – 5 ml	5 ml perorálna striekačka

Ak je to možné, na perorálnej striekačke by malo byť naznačené alebo zvýraznené stupňovanie zodpovedajúce vhodnej dávke (podľa tabuľky s dávkovaním v časti 4.2).

Podávanie cez katéter na enterálnu výživu:

V prípade podávania cez katéter na enterálnu výživu má zdravotnícky pracovník vybrať vhodný, komerčne dostupný katéter. Preukázalo sa, že katétre na enterálnu výživu vyrobené z polyvinylchloridu (PVC) a polyuretánu (PUR) sú kompatibilné s perorálnou suspenziou. V tabuľke nižšie je uvedená odporúčaná veľkosť katétra na enterálnu výživu a objem vody potrebnej na prepláchnutie.

Tabuľka 6: Odporúčaná veľkosť katétra na enterálnu výživu a preplachovací objem

Odporúčaná veľkosť katétra (priemer)	Odporúčany preplachovací objem*
4 Fr	minimálne 1 ml
5 Fr	minimálne 2 ml
6 – 7 Fr	minimálne 3 ml
8 Fr	minimálne 4 ml

* Na základe 120 cm katétrov

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/11/733/005

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. decembra 2011

Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. augusta 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA(VÝROBCOVIA)
ZODPOVEDNÝ(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

DIFICLIR filmom obalené tablety

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemecko

DIFICLIR granulát na perorálnu suspenziu

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

DIFICLIR 200 mg filmom obalené tablety
fidaxomicín

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg fidaxomicínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

100 x 1 filmom obalená tableta.
20 x 1 filmom obalená tableta.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/733/003 100 x 1 filmom obalená tableta
EU/1/11/733/004 20 x 1 filmom obalená tableta

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME
--

difclir 200 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD
--

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

DIFICLIR 200 mg filmom obalené tablety
fidaxomicín

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Tillotts

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

DIFICLIR 40 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu
fidaxomicín

2. LIEČIVO

1 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 40 mg fidaxomicínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje benzoát sodný (E211). Viac informácií v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát na perorálnu suspenziu

1 fľaša obsahuje 7,7 g granulátu alebo po rekonštitúcii 110 ml perorálnej suspenzie

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie po rekonštitúcii.

Pred použitím dobre pretrepte.

Použite perorálnu striekačku a adaptér, ktoré vám dal lekárnik alebo zdravotnícky pracovník.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Rekonštituovaná suspenzia sa môže uchovávať 27 dní.

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v originálnom obale na ochranu pred svetlom.

Rekonštituovaná suspenzia: uchovávať v chladničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/733/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

difclir 40 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VRECKO A FĽAŠA****1. NÁZOV LIEKU**

DIFICLIR 40 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu
fidaxomicín

2. LIEČIVO

1 ml rekonštituovanej suspenzie obsahuje 40 mg fidaxomicínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje benzoát sodný (E211). Viac informácií v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Granulát na perorálnu suspenziu

1 fľaša obsahuje 7,7 g granulátu alebo po rekonštitúcii 110 ml perorálnej suspenzie

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie po rekonštitúcii.

Pred použitím dobre pretrepte.

Použite perorálnu striekačku a adaptér, ktoré vám dal lekárnik alebo zdravotnícky pracovník.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Rekonštituovaná suspenzia sa môže uchovávať 27 dní.

Dátum expirácie rekonštituovanej suspenzie:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v originálnom obale na ochranu pred svetlom.
Rekonštituovaná suspenzia: uchovávať v chladničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Tillotts

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/11/733/005

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

DIFICLIR 200 mg filmom obalené tablety fidaxomicín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, než začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je DIFICLIR a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete DIFICLIR
3. Ako užívať DIFICLIR
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať DIFICLIR
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je DIFICLIR a na čo sa používa

DIFICLIR je antibiotikum obsahujúce liečivo fidaxomicín.

DIFICLIR filmom obalené tablety sa používajú u dospelých, dospievajúcich a detí s telesnou hmotnosťou minimálne 12,5 kg na liečbu infekcií sliznice hrubého čreva spôsobených určitým druhom baktérií nazývaných *Clostridioides difficile*. Toto závažné ochorenie môže mať za následok ťažkú formu hnačky sprevádzanú bolesťou.

DIFICLIR pôsobí tak, že zabíja baktérie, ktoré spôsobujú infekciu a pomáha zmierniť s tým spojenú hnačku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete DIFICLIR

Neužívajte DIFICLIR

- ak ste alergický na fidaxomicín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať DIFICLIR, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak cítite, že môžete mať závažnú alergickú reakciu ako sťažené dýchanie (dyspnoe), opuch tváre alebo hrdla (angioedém), vyrážku, silné svrbenie (pruritus) alebo závažnú žihľavku (utrikáriu), ukončíte užívanie lieku DIFICLIR a ihneď sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika alebo oddelenie urgentného príjmu príslušnej nemocnice (pozri časť 4).

Ak ste precitlivý na makrolidy (skupina antibiotík), poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár vám povie, či je tento liek pre vás vhodný.

Ak máte problémy s obličkami alebo s pečeňou, poraďte sa so svojím lekárom predtým ako užijete tento liek. Váš lekár vám povie, či je tento liek pre vás vhodný.

V závažných prípadoch ochorenia (napr. pseudomembranózna kolitída) sú k dispozícii len obmedzené údaje o použití fidaxomicínu. Váš lekár bude vedieť, či vaše ochorenie patrí do závažnej kategórie a povie vám, či je pre vás tento liek vhodný.

Deti a dospievajúci

Nedávajte tento liek deťom s telesnou hmotnosťou nižšou ako 12,5 kg, pretože tieto deti potrebujú nižšiu dávku. Pre správne dávkovanie sa môže u týchto pacientov použiť DIFICLIR granulát na perorálnu suspenziu.

Iné lieky a DIFICLIR

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Koncentrácie DIFICLIRU v krvi, môžu byť ovplyvnené inými liekmi, ktoré užívate a koncentrácie iných liekov v krvi môžu byť ovplyvnené užívaným DIFICLIROM. Príkladom týchto liekov sú:

- cyklosporín (liek používaný na utlmenie imunitných reakcií organizmu, používaný napr. po transplantácii orgánu alebo kostnej drene, na liečbu psoriázy alebo ekzému, reumatoidnú artritídu alebo nefrotický syndróm),
- ketokonazol (liek používaný na liečbu plesňových infekcií),
- erytromycín (liek používaný na liečbu infekcií ucha, nosa, hrdla, hrudníka a kože),
- klaritromycín (liek používaný na liečbu infekcií hrudníka, hrdla a nosových dutín, kože a tkanív, infekcie *Helicobacter pylori* spojenej s vredom dvanástnika alebo vredom žalúdka),
- verapamil (liek používaný na liečbu vysokého krvného tlaku alebo na prevenciu záchvatov bolesti na hrudi, alebo sa používa po srdcovom záchvate na prevenciu ďalšieho záchvatu),
- dronedarón a amiodarón (lieky používané na kontrolu srdcového pulzu),
- dabigatran etexilát (liek používaný na prevenciu tvorby krvných zrazenín po chirurgickej výmene bedrového alebo kolenného kĺbu).

Neužívajte DIFICLIR v kombinácii s jedným z týchto liekov, pokiaľ váš lekár nerozhodne inak. Ak užívate niektorý z týchto liekov, prosím, poraďte sa so svojím lekárom ešte pred jeho užitím.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, neužívajte DIFICLIR, pokiaľ lekár nerozhodne inak. Je to preto, že nie je známe, či fidaxomicín môže poškodiť vaše dieťa.

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, než začnete užívať tento liek.

Nie je známe, či fidaxomicín prechádza u ľudí do materského mlieka, ale nepredpokladá sa, že by to tak malo byť. Ak dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že by DIFICLIR mal vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať nástroje alebo stroje.

DIFICLIR obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na tabletu, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať DIFICLIR

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Obvyklé dávkovanie pre pacientov s telesnou hmotnosťou minimálne 12,5 kg je jedna tableta (200 mg) dvakrát denne (jedna tableta každých 12 hodín) počas 10 dní (pozrite schému 1 nižšie).

Je možné, že vám lekár predpísal alternatívne dávkovanie. Odporúčané alternatívne dávkovanie je podávanie dvakrát denne počas 1. - 5. dňa. Neužívajte tabletu na 6. deň, potom každý druhý deň jednu tabletu počas 7. -25. dňa (pozrite tiež schému 2 nižšie).

Schéma 1 – Obvyklé dávkovanie

DEŇ	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
Ráno	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Večer	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

Schéma 2 – Alternatívne dávkovanie

DEŇ	1.	2.	3.	4.	5.					
Ráno	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
Večer	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
DEŇ	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.
	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg
DEŇ	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 filmom obalená tableta

- žiadna tableta

Tabletu užite vcelku a zapite pohárom vody. DIFICLIR môžete užívať pred jedlom, počas jedla alebo po jedle.

U pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 12,5 kg sa má použiť DIFICLIR granulát na perorálnu suspenziu. Táto forma lieku (perorálna suspenzia) môže byť vhodnejšia aj pre pacientov s telesnou hmotnosťou nad 12,5 kg. Spýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Ak užijete viac DIFICLIRU, ako máte

Ak užijete viac tabliet ako ste mali užít, povedzte to lekárovi. Vezmite si so sebou balenie lieku, aby lekár vedel, čo ste užili.

Ak zabudnete užít DIFICLIR

Užite tabletu okamžite, ako si spomeniete, pokiaľ nie je čas užitia ďalšej predpísanej dávky. V tom prípade zabudnutú dávku vynechajte. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať DIFICLIR

Neprestávajte užívať DIFICLIR, pokiaľ vám lekár neodporučil, aby ste tak urobili.

Pokračujte v užívaní celej predpísanej dávky, aj keď sa cítite lepšie.

Ak prestanete užívať tento liek príliš skoro, infekcia sa môže vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Môžu sa vyskytnúť závažné alergické reakcie, vrátane problémov s dýchaním (dýchavičnosť), opuch tváre alebo hrdla (angioedém), závažné vyrážky alebo svrbenie (pruritus) (pozri časť 2). Ak sa takéto reakcie vyskytnú, prestaňte užívať DIFICLIR a požiadajte urýchlene o lekársku pomoc svojho lekára, lekárnik alebo oddelenie urgentného príjmu príslušnej nemocnice.

Najčastejšie vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) sú:

- vracanie,
- nevoľnosť,
- zápcha.

Ďalšie možné vedľajšie účinky sú nasledovné:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- pokles chuti do jedla,
- závrat, bolesť hlavy,
- sucho v ústach, porucha chuti (dysgeúzia),
- pocit nafúknutia, plynatosť (flatulencia),
- vyrážka, svrbenie (pruritus).

Neznáme vedľajšie účinky (z dostupných údajov nie je možné určiť frekvenciu výskytu):

- opuch tváre a hrdla (angioedém), sťažené dýchanie (dyspnoe).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

- žihľavka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať DIFICLIR

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo DIFICLIR obsahuje

- Liečivo je fidaxomicín. Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg fidaxomicínu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, predželatínovaný škrob, hydroxypropylcelulóza, butylhydroxytoluén, škrobový glykolát sodný a magnéziumstearát.
Obal tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), mastenec, polyetylén glykol a lecitín (sójový).

Ako vyzerá DIFICLIR a obsah balenia

DIFICLIR 200 mg filmom obalené tablety sú tablety v tvare kapsúl, bielej až sivobielej farby s označením “FDX” na jednej strane a “200” na druhej strane.

DIFICLIR je dostupný v balení:

100 x 1 filmom obalená tableta v alu/alu perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

20 x 1 filmom obalená tableta v alu/alu perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky.

DIFICLIR je dostupný aj vo forme granulátu na perorálnu suspenziu.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemecko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

DIFICLIR 40 mg/ml granulát na perorálnu suspenziu fidaxomicín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, než začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je DIFICLIR a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete DIFICLIR
3. Ako užívať DIFICLIR
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať DIFICLIR
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je DIFICLIR a na čo sa používa

DIFICLIR je antibiotikum obsahujúce liečivo fidaxomicín.

DIFICLIR perorálna suspenzia sa používa u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 0 až 18 rokov na liečbu infekcií sliznice hrubého čreva spôsobených určitým druhom baktérií nazývaných *Clostridioides difficile*. Toto závažné ochorenie môže mať za následok ťažkú formu hnačky sprevádzanú bolesťou.

DIFICLIR pôsobí tak, že zabíja baktérie, ktoré spôsobujú infekciu a pomáha zmierniť s tým spojenú hnačku.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete DIFICLIR

Neužívajte DIFICLIR

- ak ste alergický na fidaxomicín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať DIFICLIR, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

- Ak cítite, že môžete mať závažnú alergickú reakciu ako sťažené dýchanie (dyspnoe), opuch tváre alebo hrdla (angioedém), vyrážku, silné svrbenie (pruritus) alebo závažnú žihľavku (utrikáriu), ukončíte užívanie lieku DIFICLIR a ihneď sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika alebo oddelenie urgentného príjmu príslušnej nemocnice (pozri časť 4).

- Ak ste precitlivitý na makrolidy (skupina antibiotík), poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek. Váš lekár vám povie, či je tento liek pre vás vhodný.
- Ak máte problémy s obličkami alebo s pečeňou, poraďte sa so svojím lekárom predtým ako užijete tento liek. Váš lekár vám povie, či je tento liek pre vás vhodný.

V závažných prípadoch ochorenia (napr. pseudomembranózna kolitída) sú k dispozícii len obmedzené údaje o použití fidaxomicínu. Váš lekár bude vedieť, či vaše ochorenie patrí do závažnej kategórie a povie vám, či je pre vás tento liek vhodný.

Iné lieky a DIFICLIR

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Koncentrácie DIFICLIRU v krvi, môžu byť ovplyvnené inými liekmi, ktoré užívate a koncentrácie iných liekov v krvi môžu byť ovplyvnené užívaným DIFICLIROM. Príkladom týchto liekov sú:

- cyklosporín (liek používaný na utlmenie imunitných reakcií organizmu, používaný napr. po transplantácii orgánu alebo kostnej drene, na liečbu psoriázy alebo ekzému, reumatoidnú artritídu alebo nefrotický syndróm),
- ketokonazol (liek používaný na liečbu plesňových infekcií),
- erytromycín (liek používaný na liečbu infekcií ucha, nosa, hrdla, hrudníka a kože),
- klaritromycín (liek používaný na liečbu infekcií hrudníka, hrdla a nosových dutín, kože a tkanív, infekcie *Helicobacter pylori* spojené s vredom dvanástnika alebo vredom žalúdka),
- verapamil (liek používaný na liečbu vysokého krvného tlaku alebo na prevenciu záchvatov bolesti na hrudi, alebo sa používa po srdcovom záchvate na prevenciu ďalšieho záchvatu),
- dronedarón a amiodarón (lieky používané na kontrolu srdcového pulzu),
- dabigatran etexilát (liek používaný na prevenciu tvorby krvných zrazenín po chirurgickej výmene bedrového alebo kolenného kĺbu).

Neužívajte DIFICLIR v kombinácii s jedným z týchto liekov, pokiaľ váš lekár nerozhodne inak. Ak užívate niektorý z týchto liekov, prosím, poraďte sa so svojím lekárom ešte pred jeho užitím.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, neužívajte DIFICLIR, pokiaľ lekár nerozhodne inak. Je to preto, že nie je známe, či fidaxomicín môže poškodiť vaše dieťa.

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, než začnete užívať tento liek.

Nie je známe, či fidaxomicín prechádza do materského mlieka, ale nepredpokladá sa, že by to tak malo byť. Ak dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nepredpokladá sa, že by DIFICLIR mal vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať nástroje alebo stroje.

DIFICLIR obsahuje benzoát sodný (E211)

Tento liek obsahuje v každom ml perorálnej suspenzie 2,5 mg benzoátu sodného (E 211). Benzoát sodný (E 211) môže u novorodencov (do 4 týždňov veku) zhoršiť žltacku (zožltnutie kože a očí).

DIFICLIR obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) na 5 ml suspenzie, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako užívať DIFICLIR

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Váš lekár určí dávku podľa vašej telesnej hmotnosti.

Obvyklé dávkovanie pre pacientov s telesnou hmotnosťou minimálne 12,5 kg je 200 mg (5 ml perorálnej suspenzie) podávaných dvakrát denne (raz za 12 hodín) počas 10 dní (pozri Schému 1 nižšie).

Je možné, že vám lekár predpísal alternatívne dávkovanie. Odporúčané alternatívne dávkovanie je podávanie dvakrát denne počas 1. - 5. dňa. Neužívajte liek na 6. deň, potom každý druhý deň jednu dávku počas 7. - 25. dňa (pozrite tiež Schému 2 nižšie).

Schéma 1 – Obvyklé dávkovanie

DEŇ	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.
Ráno	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
Večer	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

Schéma 2 – Alternatívne dávkovanie

DEŇ	1.	2.	3.	4.	5.					
Ráno	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
Večer	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
DEŇ	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.
	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml
DEŇ	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 granulát na perorálnu suspenziu

- žiadna dávka

Pre dospelých a staršie deti (napr. dospievajúcich) môže byť vhodnejšia iná forma tohto lieku (tablety). Spýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Nižšie je uvedená odporúčaná dávka pre deti podľa telesnej hmotnosti:

Rozpätie hmotnosti pacienta	mg/dávka (raz za 12 hodín)	Objem perorálnej suspenzie fidaxomicínu (raz za 12 hodín)
< 4,0 kg	40 mg	1 ml
4,0 – < 7,0 kg	80 mg	2 ml
7,0 – < 9,0 kg	120 mg	3 ml
9,0 – < 12,5 kg	160 mg	4 ml
≥ 12,5 kg	200 mg	5 ml

DIFICLIR môžete užívať pred jedlom, počas jedla alebo po jedle.

Ako užiť dávku DIFICLIRU pomocou perorálnej striekačky

Lekárnik alebo zdravotnícky pracovník najskôr pripraví DIFICLIR perorálnu suspenziu a až potom vám ju vydá. Ak nedostanete produkt vo forme suspenzie, obráťte sa na svojho lekárnika alebo zdravotníckeho pracovníka.

Pokyny na použitie:

Používajte perorálnu striekačku a adaptér, ktorý ste dostali od lekárnik alebo zdravotníckeho pracovníka, aby ste tak odmerali správne množstvo. Ak ste nedostali perorálnu striekačku a adaptér, obráťte sa na svojho lekárnik alebo zdravotníckeho pracovníka.

Lekárnik vám poradí, ako odmerať liek pomocou perorálnej striekačky. Skôr než užijete suspenziu DIFICLIR, prečítajte si nižšie uvedené pokyny.

1. Vyberte fľašu z chladničky 15 minút pred podaním.
2. Po 15 minútach fľašu 10-krát jemne pretrepte a nechajte ju 1 minútu odstáť.
3. Skontrolujte, či je tekutina jednoliata a neobsahuje zhluky (t.j. či je homogénna).
4. Odstráňte uzáver a pripevnite k fľaši adaptér podľa pokynov od vášho lekárnik alebo zdravotníckeho pracovníka.
5. Zasúvajte špičku perorálnej striekačky do adaptéra až dovtedy, kým sa nebude nachádzať pevne na mieste.
6. Trikrát prevráťte fľašu nahor a otočte ju tak, aby sa striekačka nachádzala na spodnej strane.
7. Potiahnite piest perorálnej striekačky, čím z prevrátenej fľaše naberiete množstvo, ktoré predpísal váš lekár.
8. Nechajte striekačku na mieste a otočte fľašu nahor, pričom dávajte pozor, aby sa piest nepohol. Opatrne vyberte striekačku z adaptéra a skontrolujte, či sa odmerala správna dávka.
9. Pomaly vytlačajte perorálnu suspenziu priamo do úst pacienta, až kým sa nepodá celý objem tekutého lieku.
10. Ak ste dostali zatlačací adaptér, nechajte adaptér na fľašu v hrdle fľaše alebo postupujte podľa pokynov od vášho lekárnik alebo zdravotníckeho pracovníka.
11. Po podaní odložte zvyšnú suspenziu do chladničky.
12. Aby bolo možné perorálnu striekačku opätovne použiť, prepláchnite ju teplou pitnou vodou (minimálne 3-krát) alebo ju preplachujte až dovtedy, kým nebude z nej vychádzať čistá voda. Vonkajší aj vnútorný povrch čo najviac osušte. Strikačku nechajte schnúť až do ďalšieho použitia.

Ak ste začali tento liek užívať v nemocnici, pri prepustení z nemocnice vám lekárnik alebo zdravotnícky pracovník poskytne suspenziu, perorálnu striekačku a adaptér.

Ak užijete viac DIFICLIRU, ako máte

Ak užijete viac perorálnej suspenzie ako ste mali užiť, povedzte to lekárovi. Vezmite si so sebou balenie lieku, aby lekár vedel, čo ste užili.

Ak zabudnete užiť DIFICLIR

Užite perorálnu suspenziu okamžite, ako si spomeniete, pokiaľ nie je čas užívania ďalšej predpísanej dávky. V tom prípade zabudnutú dávku vynechajte. Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať DIFICLIR

Neprestávajte užívať DIFICLIR, pokiaľ vám lekár neodporučil, aby ste tak urobili.

Pokračujte v užívaní celej predpísanej dávky, aj keď sa cítite lepšie.

Ak prestanete užívať tento liek príliš skoro, infekcia sa môže vrátiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Môžu sa vyskytnúť závažné alergické reakcie, vrátane problémov s dýchaním (dýchavičnosť), opuch tváre alebo hrdla (angioedém), závažné vyrážky alebo svrbenie (pruritus) (pozri časť 2). Ak sa takéto reakcie vyskytnú, prestaňte užívať DIFICLIR a požiadajte urýchlene o lekársku pomoc svojho lekára, lekárnika alebo oddelenie urgentného príjmu príslušnej nemocnice.

Najčastejšie vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb) sú:

- vracanie,
- nevoľnosť,
- zápcha.

Ďalšie možné vedľajšie účinky sú nasledovné:

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- pokles chuti do jedla,
- závrat, bolesť hlavy,
- sucho v ústach, porucha chuti (dysgeúzia),
- pocit nafúknutia, plynatosť (flatulencia),
- vyrážka, svrbenie (pruritus).

Neznáme vedľajšie účinky (z dostupných údajov nie je možné určiť frekvenciu výskytu):

- opuch tváre a hrdla (angioedém), sťažené dýchanie (dyspnoe).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

- žihľavka.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať DIFICLIR

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

DIFICLIR dostanete vo forme suspenzie, ktorá sa môže uchovávať 27 dní. Uchováajte ju v chladničke (2 °C – 8 °C). Nepoužívajte suspenziu po uplynutí dátumu expirácie, ktorý je uvedený na štítku fľaše.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo DIFICLIR obsahuje

- Liečivo je fidaxomicín.
- Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, sodný škrobový glykolát, xantánová guma, kyselina citrónová, citrát sodný, benzoát sodný (pozri časť 2), sukralóza a príchuť ovocnej zmesi

Ako vyzerá DIFICLIR a obsah balenia

DIFICLIR sa nachádza v jantárovej sklenenej fľaši ako biely až svetložltý granulát na perorálnu suspenziu. DIFICLIR vám dá váš lekárnik alebo zdravotnícky pracovník ako suspenziu bielej až svetložltej farby.

V balení sa nenachádza perorálna striekačka ani adaptér, ktoré sa majú použiť s týmto liekom. Tie vám poskytne váš lekárnik alebo iný zdravotnícky pracovník.

DIFICLIR je dostupný aj vo forme filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemecko

Výrobca

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemecko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Nasledovné informácie sú určené len pre zdravotníckych pracovníkov:

Pokyny na rekonštitúciu:

1. Potraste sklenenou fľašou, aby sa granulát pohyboval voľne a aby nebol granulát spojený v zhlukoch.
2. Odmerajte si 105 ml čistenej vody a vlejte ju do sklenenej fľaše. Upozorňujeme, že sa nestanovila stabilita granulátu fidaxomicínu suspendovaného v minerálnej vode, vode z vodovodu ani v iných tekutinách.
3. Fľašu zatvorte a asi 1 minútu obsah intenzívne pretrepávajte.
4. Skontrolujte výslednú tekutinu, či sa na dne fľaše nenachádzajú žiadne zhluky alebo kusy granulátu. Ak zaznamenáte zhluky alebo kusy granulátu, sklenenú fľašu znova intenzívne pretrepávajte ďalšiu aspoň 1 minútu.
5. Nechajte fľašu 1 minútu odstáť.
6. Skontrolujte, či je suspenzia homogénna.
7. Na štítok fľaše napíšte dátum expirácie rekonštituovanej suspenzie (doba použiteľnosti rekonštituovanej suspenzie je 27 dní).
8. Pred použitím a počas používania uchovávajte fľašu v chladničke (2 – 8 °C).
9. Vyberte vhodnú perorálnu striekačku a adaptér na fľašu, ktorý je vhodný na dávkovanie tekutého lieku pre odmeranie správnej dávky.

Po rekonštitúcii bude mať suspenzia (110 ml) bielu až svetložltú farbu.

Vhodnú, komerčne dostupnú perorálnu striekačku a adaptér vhodný na dávkovanie tekutých liekov vyberie zdravotnícky pracovník tak, aby mohol pacient alebo opatrovateľ odmerať správnu dávku. Adaptér by mal byť vhodný na použitie v kombinácii so zvolenou perorálnou striekačkou a mal by sa prispôbiť veľkosti hrdla fľaše, napríklad zatlačací adaptér na fľaše (27 mm) alebo univerzálny adaptér na fľaše.

Ak sa liečba fidaxomicínom začne v nemocnici a pacient sa prepustí do domácej liečby ešte skôr, než sa dokončí liečba, pacient má dostať perorálnu suspenziu a vhodnú perorálnu striekačku a adaptér. Pacienti alebo opatrovatelia si nemajú pripravovať perorálnu suspenziu doma.

V tabuľke nižšie je uvedená odporúčaná kapacita perorálnej striekačky na meranie dávky perorálnej suspenzie.

Navrhovaná kapacita perorálnej striekačky pre správne dávkovanie

Predpísaný objem dávky	Odporúčaná kapacita perorálnej striekačky
1 ml	1 ml perorálna striekačka
2 – 5 ml	5 ml perorálna striekačka

Ak je to možné, na perorálnej striekačke by malo byť naznačené alebo zvýraznené stupňovanie zodpovedajúce vhodnej dávke (podľa tabuľky s dávkovaním v časti 3).

Podávanie cez katéter na enterálnu výživu:

V prípade podávania cez katéter na enterálnu výživu má zdravotnícky pracovník vybrať vhodný, komerčne dostupný katéter. Preukázalo sa, že katétre na enterálnu výživu vyrobené z polyvinylchloridu (PVC) a polyuretánu (PUR) sú kompatibilné s perorálnou suspenziou. V tabuľke nižšie je uvedená odporúčaná veľkosť katétra na enterálnu výživu a objem vody potrebnej na prepláchnutie.

Odporúčaná veľkosť katétra na enterálnu výživu a preplachovací objem

Odporúčaná veľkosť katétra (priemer)	Odporúčaná preplachovací objem*
4 Fr	minimálne 1 ml
5 Fr	minimálne 2 ml
6 – 7 Fr	minimálne 3 ml
8 Fr	minimálne 4 ml

* Na základe 120 cm katétrov