

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

DIFICLIR 200 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg fidaksomicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Tablete v obliki 14 mm kapsule, bele ali skoraj bele barve, z vtisnjeno oznako "FDX" na eni strani in številko "200" na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo DIFICLIR filmsko obložene tablete je indicirano za zdravljenje okužb s *Clostridioides difficile* (CDI – *C. difficile* infections), znanih tudi kot driska, ki jo povzroča *C. difficile* (CDAD – *C. difficile*-associated diarrhoea), pri odraslih in pediatričnih bolnikih s telesno maso vsaj 12,5 kg (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za pravilno uporabo antibiotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Standardno odmerjanje

Priporočeni odmerek je 200 mg (ena tableta) dvakrat na dan (ena tableta vsakih 12 ur) 10 dni (glejte poglavje 5.1).

Pri odraslih bolnikih, ki imajo težave s požiranjem tablet, se lahko uporablja zdravilo DIFICLIR 40 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo.

Podaljšano pulzno odmerjanje

200 mg tablete fidaksomicina se od 1. do 5. dneva jemljejo dvakrat na dan (brez zaužitja tablete na 6. dan), nato pa od 7. do 25. dneva enkrat na dan vsak drugi dan (glejte poglavje 5.1).

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, mora izpuščeni odmerek vzeti čim prej ali, če je že skoraj čas za naslednji odmerek, tableto popolnoma izpustiti.

Posebne skupine bolnikov

Starejša populacija

Prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaradi omejenih kliničnih podatkov pri tej populaciji je treba fidaksomicin uporabljati previdno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2)

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaradi omejenih kliničnih podatkov pri tej populaciji je treba fidaksomicin uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Priporočeni odmerki za pediatrične bolnike s telesno maso vsaj 12,5 kg je 200 mg dvakrat na dan (enkrat na 12 ur) 10 dni. Uporablja se lahko filmsko obložene tablete ali zmca za peroralno suspenzijo.

Za bolnike s telesno maso manj kot 12,5 kg so priporočeni manjši odmerki. Glejte SmPC zdravila DIFICLIR 40 mg/ml zmca za peroralno suspenzijo.

Način uporabe

Zdravilo DIFICLIR je namenjeno za peroralno uporabo.

Filmsko obložene tablete je treba jemati cele, z vodo.

Lahko se jih vzame s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno s hudim angioedemom (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem s fidaksomicinom pojavi huda alergijska reakcija, je treba zdravilo ukiniti in sprejeti ustrezne ukrepe.

Nekateri bolniki s preobčutljivostnimi reakcijami so poročali tudi o alergijah na makrolide v preteklosti. Pri bolnikih z znano alergijo na makrolide je potrebno fidaksomicin uporabljati previdno.

Okvara ledvic in jeter

Zaradi omejenih kliničnih podatkov je treba fidaksomicin uporabljati previdno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

Pseudomembranski kolitis, fulminantna ali življenjsko nevarna CDI

Zaradi omejenih kliničnih podatkov je treba fidaksomicin uporabljati previdno pri bolnikih s pseudomembranskim kolitisom, s fulminantno ali življenjsko nevarno CDI.

Sočasna uporaba močnih zaviralcev P-glikoproteina

Sočasno dajanje močnih zaviralcev P-glikoproteina, kot so ciklosporin, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, verapamil, dronedaron in amjodaron, ni priporočljivo (glejte poglavji 4.5 in 5.2). V primeru, da se fidaksomicin daje sočasno z močnimi zaviralci P-glikoproteina, je svetovana previdnost.

Pediatrična populacija

V kliničnih preskušanjih je bil fidaksomicinu izpostavljen le en pediatrični bolnik, mlajši od 6 mesecev. Zato je treba bolnike, mlajše od 6 mesecev, zdraviti previdno.

Testiranje na kolonizacijo ali toksin *C. difficile* ni priporočljivo za otroke, mlajše od 1 leta, zaradi visoke stopnje asimptomatske kolonizacije, razen če je prisotna huda driska s faktorji tveganja za zastoj, kot so Hirschsprungova bolezen, operirana atrezija anusa ali druge hude motnje motilitete. Vedno moramo iskati alternativne vzroke bolezni in dokazati enterokolitis, povezan z bakterijo *C. difficile*.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek zaviralcev P-gp na fidaksomicin

Fidaksomicin je substrat P-gp. Sočasno dajanje enkratnih odmerkov zaviralca P-gp ciklosporina A in fidaksomicina pri zdravih prostovoljcih je povzročilo 4-kratno povečanje C_{max} in 2-kratno povečanje AUC fidaksomicina ter 9,5-kratno povečanje C_{max} in 4-kratno povečanje AUC glavnega aktivnega presnovka OP-1118. Ker klinična pomembnost tega povečanja pri izpostavljenosti ni znana, se sočasno dajanje močnih zaviralcev P-gp, kot so ciklosporin, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, verapamil, dronedaron in amjodaron ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Učinek fidaksomicina na substrate P-gp

Fidaksomicin lahko blago do zmerno zavira črevesni P-gp.

Fidaksomicin (200 mg dvakrat na dan) je imel majhen, a klinično nepomemben učinek na izpostavljenost digoksinu. Vendar pa večjega učinka na substrate P-gp z nižjo biološko uporabnostjo, bolj dovzetne na zaviranje črevesnega P-gp, kot je dabigatran eteksilat, ni mogoče izključiti.

Učinek fidaksomicina na druge prenašalce

Fidaksomicin nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost rosuvastatinu, substratu za prenašalca OATP2B1 in BCRP. Sočasno dajanje 200 mg fidaksomicina dvakrat na dan z enkratnim odmerkom 10 mg rosuvastatina pri zdravih osebah ni imela klinično pomembnega učinka na AUC_{inf} rosuvastatina.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi fidaksomicina pri nosečnicah niso na voljo. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede reprodukcijske toksičnosti. Iz previdnostnih razlogov je bolje, da fidaksomicina med nosečnostjo ne uporabljate.

Dojenje

Ni znano, ali se fidaksomicin in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Čeprav se učinkov na dojene novorojenčke/otroke ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost fidaksomicinu majhna, tveganja za novorojenčke/otroke ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s fidaksomicinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Fidaksomicin pri podganah ni vplival na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo DIFICLIR nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bruhanje (1,2 %), navzea (2,7 %) in zaprtost (1,2 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Preglednica 1 prikazuje neželene učinke, prikazane po organskih sistemih, pri dajanju fidaksomicina dvakrat na dan za zdravljenje okužbe s *C. difficile*, o katerih so poročali pri najmanj dveh bolnikih.

Neželeni učinki so po pogostnosti opredeljeni kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) ali zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki

MedDRA organski sistem	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema		izpuščaj, pruritus	preobčutljivostne reakcije (angioedem, dispneja)
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit	
Bolezni živčevja		vrtočlavica, glavobol, disgevizija	
Bolezni prebavil	bruhanje, navzea, zaprtost	napetost trebuha, flatulenca, suha usta	

Opis izbranih neželenih učinkov

V obdobju trženja zdravila so poročali o akutnih preobčutljivostnih reakcijah, kot sta angioedem in dispneja (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost fidaksomicina so ocenili pri 136 bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Pričakovati je mogoče, da so pogostost, vrsta in izrazitost neželenih učinkov pri otrocih enake kot pri odraslih. Poleg neželenih učinkov, prikazanih v preglednici 1, so poročali o dveh primerih urtikarije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnimi študijami in v obdobju trženja zdravila niso poročali o nobenem neželenem učinku akutnega prevelikega odmerjanja. Vseeno pa možnosti za neželene učinke ni mogoče izključiti in se priporočajo splošni podporni ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidiaroiki, protivnetna in protimikrobna zdravila, oznaka ATC: A07AA12.

Mehanizem delovanja

Fidaksomicin je antibiotik, ki spada v makrociklično skupino antibiotikov.

Fidaksomicin je baktericidno zdravilo in zavira sintezo RNA z bakterijsko RNA polimerazo. Na RNA polimerazo deluje drugače kot rifamicini. Do zaviranja klostridijske RNA polimeraze pride pri koncentraciji, ki je 20-krat nižja kot za encim *E. coli* (1 μ M v primerjavi z 20 μ M), kar delno pojasnjuje pomembno specifičnost delovanja fidaksomicina. Ugotovljeno je bilo, da fidaksomicin zavira nastajanje spor *C. difficile in vitro*.

Farmakokinetično/farmakodinamično (PK/PD) razmerje

Fidaksomicin je zdravilo, ki deluje lokalno. Glede na to, da je to lokalno zdravilo, farmakokinetičnega/farmakodinamičnega razmerja ni mogoče ugotoviti, vendar *in vitro* podatki kažejo, da ima fidaksomicin od časa odvisno baktericidno delovanje in da je čas nad MIK najboljši parameter za napovedovanje klinične učinkovitosti.

Mejne vrednosti

Fidaksomicin je zdravilo, ki deluje lokalno in ga ni mogoče uporabiti za zdravljenje sistemskih okužb, zato ugotavljanje klinične mejne vrednosti ni pomembno. Epidemiološka mejna vrednost za fidaksomicin pri *C. difficile*, ki ločuje populacijo divjega tipa od izolatov s pridobljeno odpornostjo, je $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobni spekter

Fidaksomicin je ozkospektralni antibiotik z baktericidnim delovanjem na *C. difficile*. Fidaksomicin ima MIC₉₀ 0,25 mg/l za *C. difficile* in njegov glavni presnovek, OP-1118, ima MIC₉₀ 8 mg/l. Po Gramu negativni organizmi intrinzično niso občutljivi za fidaksomicin.

Vpliv na črevesno floro

Študije so pokazale, da zdravljenje s fidaksomicinom ne vpliva na koncentracije *Bacteroides* ali drugih pomembnejših sestavin mikrobiotov v fecesu bolnikov s CDI.

Mehanizem odpornosti

Ni znanih prenosljivih elementov, ki povzročajo odpornost za fidaksomicin. Tudi navzkrižne rezistence s katerim koli drugim antibiotikom, vključno z β -laktami, makrolidi, metronidazolom, kinoloni, rifampicinom in vankomicinom, niso ugotovili. Specifične mutacije RNA polimeraze so povezane z zmanjšano občutljivostjo za fidaksomicin.

Klinična učinkovitost pri odraslih

Učinkovitost fidaksomicina so ocenili v dveh ključnih, randomiziranih, dvojno slepih študijah 3. faze (študija 003 in 004). Fidaksomicin so primerjali s peroralnim vankomicinom. Primarni opazovani dogodek je bila klinična ozdravitev, ocenjena po 12 dneh.

Obe študiji sta dokazali neinferiornost fidaksomicina v primerjavi z vankomicinom (glejte preglednico 2)

Preglednica 2 Kombinirani rezultati študij 003 in 004

Po protokolu (PP)	Fidaksomicin (200 mg dvakrat na dan, odmerjanje 10 dni)	Vankomicin (125 mg štirikrat na dan, odmerjanje 10 dni)	95-odstotni interval zaupanja*
Klinična ozdravitev	91,9 % (442/481 bolnikov)	90,2 % (467/518 bolnikov)	(-1,8; 5,3)
Modificirana populacija, predvidena za zdravljenje (mITT)	Fidaksomicin (200 mg dvakrat na dan)	Vankomicin (125 mg štirikrat na dan)	95-odstotni interval zaupanja*
Klinična ozdravitev	87,9 % (474/539 bolnikov)	86,2 % (488/566 bolnikov)	(-2,3; 5,7)

* za razliko v zdravljenju

Kot sekundarni opazovani dogodek je bila ocenjena stopnja ponovnega pojava v 30 dneh po zdravljenju. Stopnja ponovnega pojava (vključno z recidivom) je bila značilno nižja pri fidaksomicinu (14,1 % v primerjavi s 26,0 % pri 95-odstotnem IZ [-16,8 %; -6,8 %]), vendar ta preskušanja niso bila zasnovana prospektivno, da bi dokazali preprečevanje ponovne okužbe z novim sevom.

Opis populacije bolnikov v ključnih kliničnih preskušanjih pri odraslih

V dveh ključnih kliničnih preskušanjih bolnikov s CDI je bilo 47,9 % (479/999) bolnikov (populacija po protokolu) starih ≥ 65 let in 27,5 % (275/999) bolnikov je bilo v obdobju trajanja študije sočasno zdravljenih z antibiotiki. Štiriindvajset odstotkov bolnikov je ob izhodišču izpolnjevalo vsaj enega od naslednjih treh kriterijev za resnost ocenjevanja: telesna temperatura $> 38,5$ °C, število levkocitov > 15.000 ali vrednost kreatinina $\geq 1,5$ mg/dl. Bolniki s fulminantnim kolitisom in bolniki z več epizodami (opredeljenimi kot več kot ena predhodna epizoda v predhodnih 3 mesecih) CDI so bili iz študij izključeni.

Preskušanje s podaljšanim pulznim odmerjanjem fidaksomicina (EXTEND)

EXTEND je bila randomizirana, odprta študija, v kateri so primerjali podaljšano pulzno odmerjanje fidaksomicina s peroralnim vankomicinom. Primarni opazovani dogodek je bila trajna klinična ozdravitev 30 dni po koncu zdravljenja (55. dan za fidaksomicin, 40. dan za vankomicin). Stopnja trajne klinične ozdravitve 30 dni po koncu zdravljenja je bila pri fidaksomicinu značilno višja v primerjavi z vankomicinom (glejte preglednico 3).

Preglednica 3 Rezultati študije EXTEND

Modificirana populacija, predvidena za zdravljenje (mITT)	Fidaksomicin (200 mg dvakrat na dan v trajanju 5 dni, nato 200 mg vsak drugi dan)	Vankomicin (125 mg štirikrat na dan, odmerjanje 10 dni)	95-odstotni interval zaupanja*
Klinična ozdravitev 30 dni po koncu zdravljenja	70,1 % (124/177 bolnikov)	59,2 % (106/179 bolnikov)	(1,0; 20,7)

* za razliko v zdravljenju

Opis populacije bolnikov v preskušanju s podaljšanim pulznim odmerjanjem fidaksomicina

Preskušanje je bilo izvedeno z odraslimi, starimi 60 let in več. Mediana starosti bolnikov je bila 75. 72 % (257/356) bolnikov je v zadnjih 90 dneh prejelo druge antibiotike. 36,5 % jih je imelo hudo okužbo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost fidaksonicina pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti so raziskali v multicentrični, randomizirani študiji z vzporednimi skupinami in slepljenimi raziskovalci, v kateri so 148 bolnikov v razmerju 2:1 randomizirali na fidaksonicin ali na vankomicin. V starostni skupini od rojstva do < 2. leta je bilo randomiziranih 30 bolnikov, od 2. do < 6. leta 49 bolnikov, od 6. do < 12. leta 40 bolnikov in od 12. do < 18. leta 29 bolnikov. Potrjen klinični odziv 2 dni po koncu zdravljenja je bil v skupni s fidaksonicinom podoben kot v skupini z vankomicinom (77,6 % v prim. 70,5 %, s točkovno razliko 7,5 % in 95 % IZ za razliko [-7,4 %, 23,9 %]). Delež ponovitev v 30 dneh po koncu zdravljenja je bil s fidaksonicinom številsko manjši (11,8 % v prim. z 29,0 %), toda razlika deležev ni statistično značilna (točkovna razlika -15,8 % in 95 % IZ za razliko [- 34,5 %, 0,5 %]). Varnostne značilnosti obeh zdravil so bile podobne.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biološka uporabnost pri ljudeh ni znana. Pri zdravih odraslih je po odmerku 200 mg fidaksonicina C_{max} približno 9,88 ng/ml, AUC_{0-t} pa 69,5 ng-h/ml, s T_{max} 1,75 ure. Pri bolnikih s CDI so maksimalne koncentracije fidaksonicina in njegovega glavnega presnovka OP-1118 v plazmi 2- do 6-krat višje kot pri zdravih odraslih. Po odmerku 200 mg fidaksonicina vsakih 12 ur 10 dni je bila akumulacija fidaksonicina ali OP-1118 v plazmi zelo majhna.

C_{max} za fidaksonicin in OP-1118 v plazmi je bil 22 % in 33 % nižji po zelo mastnem obroku v primerjavi z uporabo na tešče, obseg izpostavljenosti (AUC_{0-t}) pa je bil enak.

Fidaksonicin in presnovek OP-1118 sta substrata P-gp.

In vitro študije so pokazale, da sta fidaksonicin in presnovek OP-1118 zaviralca prenašalcev BCRP, MRP2 in OATP2B1, vendar ni bilo ugotovljeno, da sta substrata. Pod pogoji za klinično uporabo, fidaksonicin nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost rosuvastatinu, substratu za OATP2B1 in BCRP (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen zaviranja MRP2 še ni znan.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve pri ljudeh ni znan zaradi zelo omejene absorpcije fidaksonicina.

Biotransformacija

Obsežna analiza presnovkov v plazmi ni bila narejena zaradi majhne sistemske absorpcije fidaksonicina. Glavni presnovek, OP-1118, nastaja s hidrolizo izobutiril estera. Študije presnove *in vitro* so pokazale, da nastajanje OP-1118 ni odvisno od encimov CYP450. Ta presnovek ima tudi protimikrobno delovanje (glejte poglavje 5.1)

Fidaksonicin ne inducira ali zavira encima CYP450 *in vitro*.

Izločanje

Po enkratnem odmerku 200 mg fidaksonicina je bila večina danega odmerka (preko 92 %) ugotovljena v blatu kot fidaksonicin ali njegov presnovek OP-1118 (66%). Glavne poti izločanja sistemsko razpoložljivega fidaksonicina niso bile določene. Izločanje z urinom je zanemarljivo (< 1 %). Le zelo malo OP-1118 in nič fidaksonicina so ugotovili v urinu pri človeku. Razpolovna doba fidaksonicina je približno 8-10 ur.

Posebne populacije

Starejši

Zdi se, da se koncentracije v plazmi povečajo pri starejših (≥ 65 let). Koncentracije fidaksomicina in OP-1118 so bile približno dvakrat višje pri bolnikih ≥ 65 let starosti v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let. Ta razlika ni klinično pomembna.

Pediatrična populacija

Od 1 do 5 ur po uporabi filmsko obloženih tablet pri pediatričnih bolnikih od 6. do manj kot 18. leta starosti je bila povprečna koncentracija (standardni odklon) fidaksomicina v plazmi 48,53 (69,85) ng/ml in njegovega glavnega presnovka OP-1118 143,63 (286,31) ng/ml.

Vnetna črevesna bolezen

Podatki odprte študije z enim krakom pri odraslih bolnikih s CDI s pridružno vnetno črevesno boleznijo (IBD – inflammatory bowel disease) so pokazali, da ni znatnih razlik v plazemski koncentraciji fidaksomicina ali glavnega presnovka OP-1118 pri bolnikih z IBD v primerjavi z bolniki brez IBD iz drugih študij. Največja plazemska koncentracija fidaksomicina in OP-1118 pri bolnikih s CDI s pridružno IBD je bila primerljiva koncentraciji pri bolnikih s CDI brez IBD.

Okvara jeter

Maloštevilni podatki odraslih bolnikov z aktivno anamnezo kronične hepatične ciroze v študijah 3. faze so pokazali, da so srednje koncentracije fidaksomicina in OP-1118 v plazmi lahko približno 2-krat oz. 3-krat višje kot pri bolnikih, ki nimajo ciroze.

Okvara ledvic

Maloštevilni podatki pri odraslih bolnikih kažejo, da ni bistvene razlike v koncentraciji fidaksomicina ali OP-1118 v plazmi med bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) in bolniki z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 50 ml/min).

Spol, rasa in telesna masa

Maloštevilni podatki kažejo, da spol, telesna masa in rasa nimajo večjega vpliva na koncentracijo fidaksomicina ali OP-1118 v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Parametri reprodukcije in plodnosti niso pokazali statistično pomembnih razlik pri podganah, ki so dobivale fidaksomicin v odmerkih do 6,3 mg/kg/dan (intravensko).

Pri mladih živalih niso opazili tarčnih organov za toksične učinke in v predkliničnih študijah niso opazili pomembnih možnih tveganj, ki bi lahko bila relevantna za pediatrične bolnike.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
predgelirani škrob (koruzni)
hidroksipropilceluloza
butilhidroksitoluen
natrijev karboksimetilškrob

magnezijev stearat

Obloga:

polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
smukec
makrogol
lecitin (sojin)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

100 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih Al/Al pretisnih omotih.
20 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih Al/Al pretisnih omotih.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/733/003-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. december 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 22. avgust 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. IME ZDRAVILA

DIFICLIR 40 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Po rekonstituciji z vodo vsebuje en mililiter peroralne suspenzije 40 mg fidaksomicina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca za peroralno suspenzijo

Bela do rumenkasto bela zrnca.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo DIFICLIR zrnca za peroralno suspenzijo je indicirano za zdravljenje okužb s *Clostridioides difficile* (CDI - *C. difficile* infections), znanih tudi kot driska, ki jo povzroča *C. difficile* (CDAD - *C. difficile*-associated diarrhoea) pri odraslih in pediatričnih bolnikih od rojstva do 18. leta starosti (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Upoštevati je treba uradne smernice za pravilno uporabo antibiotikov.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Standardno odmerjanje

Priporočeni odmerek je 200 mg (5 ml) dvakrat na dan (enkrat na 12 ur) 10 dni (glejte poglavje 5.1).

Podaljšano pulzno doziranje

Fidaksomicin 40 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo (5 ml) dvakrat na dan od 1. do 5. dne (brez zaužitja suspenzije 6. dan), nato enkrat na dan vsak drugi dan od 7. do 25. dne (glejte poglavje 5.1).

Če je odmerek bil pozabljen, je treba izpuščeni odmerek vzeti čim prej ali, če je že skoraj čas za naslednji odmerek, odmerek je treba v celoti izpustiti.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaradi omejenih kliničnih podatkov pri tej populaciji je treba fidaksomicin uporabljati previdno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaradi omejenih kliničnih podatkov pri tej populaciji je treba fidaksomicin uporabljati previdno pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Za ustrezno odmerjanje pri pediatrični populaciji lahko uporabimo zmca za peroralno suspenzijo ali filmsko obložene tablete.

Priporočeni odmerek za pediatrične bolnike telesno maso vsaj 12,5 kg je 200 mg (5 ml peroralne suspenzije) dvakrat na dan (enkrat na 12 ur) 10 dni.

Priporočeni odmerek peroralne suspenzije za pediatrične bolnike glede na telesno maso, ki ga je treba uporabljati dvakrat dnevno (enkrat na 12 ur) 10 dni, je prikazan v spodnji preglednici.

Preglednica 4: Navodila za odmerjanje peroralne suspenzije

Telesna masa bolnika	Miligramov na odmerek (na 12 ur)	Količina peroralne suspenzije fidaksomicina (na 12 ur)
< 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

Način uporabe

Zdravilo DIFICLIR je namenjeno za peroralno uporabo (z zaužitjem ali po potrebi z enteralno cevko z uporabo brizge).

Zrnca za peroralno suspenzijo se lahko vzame s hrano ali brez nje.

Za navodila o rekonstituciji zdravila pred uporabo in dajanjem preko enteralne cevke glejte poglavje 6.6.

Navodila za uporabo peroralne suspenzije:

Steklenico je treba vzeti iz hladilnika 15 minut pred uporabo in jo približno 10-krat nežno pretresti. Po rekonstituciji je treba peroralno suspenzijo dajati samo s peroralno injekcijsko brizgo in nastavkom, ki ju zagotovi zdravstveni delavec. Steklenico je treba po vsaki uporabi shraniti v hladilniku.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Preobčutljivostne reakcije

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno s hudim angioedemom (glejte poglavje 4.8). Če se med zdravljenjem s fidaksomicinom pojavi huda alergijska reakcija, je treba zdravilo ukiniti in sprejeti ustrezne ukrepe.

Nekateri bolniki s preobčutljivostnimi reakcijami so poročali tudi o alergijah na makrolide v preteklosti. Pri bolnikih z znano alergijo na makrolide je potrebno fidaksomicin uporabljati previdno.

Okvara ledvic in jeter

Zaradi omejenih kliničnih podatkov je treba fidaksomicin uporabljati previdno pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali z zmerno do hudo okvaro jeter (glejte poglavje 5.2).

Pseudomembranski kolitis, fulminantna ali življenjsko nevarna CDI

Zaradi omejenih kliničnih podatkov je treba fidaksomicin uporabljati previdno pri bolnikih s psevdomembranskim kolitisom, s fulminantno ali življenjsko nevarno CDI.

Sočasna uporaba močnih zaviralcev P-glikoproteina

Sočasno dajanje močnih zaviralcev P-glikoproteina, kot so ciklosporin, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, verapamil, dronedaron in amjodaron, ni priporočljivo (glejte poglavji 4.5 in 5.2). V primeru, da se fidaksomicin daje sočasno z močnimi zaviralci P-glikoproteina, je svetovana previdnost.

Zdravilo DIFICLIR vsebuje natrij

Zdravilo DIFICLIR vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 5 ml suspenzije; kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Pediatrična populacija

V kliničnih preskušanjih je bil fidaksomicinu izpostavljen le en pediatrični bolnik, mlajši od 6 mesecev, in noben bolnik s telesno maso, manjšo od 4 kg. Zato je treba fidaksomicin pri teh bolnikih uporabljati previdno.

Testiranje na kolonizacijo ali toksin *C. difficile* ni priporočljivo za otroke, mlajše od 1 leta, zaradi visoke stopnje asimptomatske kolonizacije, razen če je prisotna huda driska s faktorji tveganja za zastoj, kot so Hirschsprungova bolezen, operirana atrezija anusa ali druge hude motnje motilitete. Vedno moramo iskati alternativne vzroke bolezni in dokazati enterokolitis, povezan z bakterijo *C. difficile*.

Vsebnost natrijevega benzoata

To zdravilo vsebuje 2,5 mg natrijevega benzoata (E 211) v enem mililitru peroralne suspenzije. Natrijev benzoat (E 211) lahko poveča tveganje za zlatenico pri novorojenčkih (do 4. tedna starosti).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek zaviralcev P-gp na fidaksomicin

Fidaksomicin je substrat P-gp. Sočasno dajanje enkratnih odmerkov zaviralca P-gp ciklosporina A in fidaksomicina pri zdravih prostovoljcih je povzročilo 4-kratno povečanje C_{max} in 2-kratno povečanje AUC fidaksomicina ter 9,5-kratno povečanje C_{max} in 4-kratno povečanje AUC glavnega aktivnega presnovka OP-1118. Ker klinična pomembnost tega povečanja pri izpostavljenosti ni znana, se sočasno dajanje močnih zaviralcev P-gp, kot so ciklosporin, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, verapamil, dronedaron in amjodaron ne priporoča (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Učinek fidaksomicina na substrate P-gp

Fidaksomicin lahko blago do zmerno zavira črevesni P-gp.

Fidaksomicin (200 mg dvakrat na dan) je imel majhen, a klinično nepomemben učinek na izpostavljenost digoksinu. Vendar pa večjega učinka na substrate P-gp z nižjo biološko uporabnostjo, bolj dovzetne na zaviranje črevesnega P-gp, kot je dabigatran eteksilat, ni mogoče izključiti.

Učinek fidaksomicina na druge prenašalce

Fidaksomicin nima klinično pomembnega učinka na izpostavljenost rosuvastatinu, substratu za prenašalca OATP2B1 in BCRP. Sočasno dajanje 200 mg fidaksomicina dvakrat na dan z enkratnim odmerkom 10 mg rosuvastatina pri zdravih osebah ni imela klinično pomembnega učinka na AUC_{inf} rosuvastatina.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi fidaksomicina pri nosečnicah niso na voljo. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede reprodukcijske toksičnosti. Iz previdnostnih razlogov je bolje, da fidaksomicina med nosečnostjo ne uporabljate.

Dojenje

Ni znano, ali se fidaksomicin in njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Čeprav se učinkov na dojene novorojenčke/otroke ne pričakuje, ker je sistemska izpostavljenost fidaksomicinu majhna, tveganja za novorojenčke/otroke ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja s fidaksomicinom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Fidaksomicin pri podganah ni vplival na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo DIFICLIR nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki so bruhanje (1,2 %), navzea (2,7 %) in zaprtost (1,2 %).

Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

Preglednica 2 prikazuje neželene učinke, prikazane po organskih sistemih, pri dajanju fidaksomicina dvakrat na dan za zdravljenje okužbe s *C. difficile*, o katerih so poročali pri najmanj dveh bolnikih.

Neželeni učinki so po pogostnosti opredeljeni kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) ali zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2: Neželeni učinki

MedDRA organski sistem	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema		izpuščaj, pruritus	preobčutljivostne reakcije (angioedem, dispneja)
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšan apetit	
Bolezni živčevja		vrtočlavica, glavobol, disgevizija	
Bolezni prebavil	bruhanje, navzea, zaprtost	napetost trebuha, flatulenca, suha usta	

Opis izbranih neželenih učinkov

V obdobju trženja zdravila so poročali o akutnih preobčutljivostnih reakcijah, kot sta angioedem in dispneja (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost fidaksomicina so ocenili pri 136 bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti. Pričakovati je mogoče, da so pogostost, vrsta in izrazitost neželenih učinkov pri otrocih enake kot pri odraslih. Poleg neželenih učinkov, prikazanih v preglednici 2, so poročali o dveh primerih urtikarije.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Med kliničnimi študijami in v obdobju trženja zdravila niso poročali o nobenem neželenem učinku akutnega prevelikega odmerjanja. Vseeno pa možnosti za neželene učinke ni mogoče izključiti in se priporočajo splošni podporni ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antidiaroiiki, protivnetna in protimikrobna zdravila, oznaka ATC: A07AA12.

Mehanizem delovanja

Fidaksomicin je antibiotik, ki spada v makrociklično skupino antibiotikov. Fidaksomicin je baktericidno zdravilo in zavira sintezo RNA z bakterijsko RNA polimerazo. Na RNA polimerazo deluje drugače kot rifamicini. Do zaviranja klostridijske RNA polimeraze pride pri koncentraciji, ki je 20-krat nižja kot za encim *E. coli* (1 µM v primerjavi z 20 µM), kar delno pojasnjuje pomembno specifičnost delovanja fidaksomicina. Ugotovljeno je bilo, da fidaksomicin zavira nastajanje spor *C. difficile in vitro*.

Farmakokinetično/farmakodinamično (PK/PD) razmerje

Fidaksomicin je zdravilo, ki deluje lokalno. Glede na to, da je to lokalno zdravilo, farmakokinetičnega/farmakodinamičnega razmerja ni mogoče ugotoviti, vendar *in vitro* podatki kažejo, da ima fidaksomicin od časa odvisno baktericidno delovanje in da je čas nad MIK najboljši parameter za napovedovanje klinične učinkovitosti.

Mejne vrednosti

Fidaksomicin je zdravilo, ki deluje lokalno in ga ni mogoče uporabiti za zdravljenje sistemskih okužb, zato ugotavljanje klinične mejne vrednosti ni pomembno. Epidemiološka mejna vrednost za fidaksomicin pri *C. difficile*, ki ločuje populacijo divjega tipa od izolatov s pridobljeno odpornostjo, je $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobni spekter

Fidaksomicin je ozkospektralni antibiotik z baktericidnim delovanjem na *C. difficile*. Fidaksomicin ima MIC₉₀ 0,25 mg/l za *C. difficile* in njegov glavni presnovek, OP-1118, ima MIC₉₀ 8 mg/l. Po Gramu negativni organizmi intrinzično niso občutljivi za fidaksomicin.

Vpliv na črevesno floro

Študije so pokazale, da zdravljenje s fidaksomicinom ne vpliva na koncentracije *Bacteroides* ali drugih pomembnejših sestavin mikrobiotov v fecesu bolnikov s CDI.

Mehanizem odpornosti

Ni znanih prenosljivih elementov, ki povzročajo odpornost za fidaksomicin. Tudi navzkrižne rezistence s katerim koli drugim antibiotikom, vključno z β -laktami, makrolidi, metronidazolom, kinoloni, rifampicinom in vankomicinom, niso ugotovili. Specifične mutacije RNA polimeraze so povezane z zmanjšano občutljivostjo za fidaksomicin.

Klinična učinkovitost pri odraslih

Učinkovitost fidaksomicina je bila ocenjena v dveh ključnih, randomiziranih, dvojno slepih študijah 3. faze (študiji 003 in 004). Fidaksomicin so primerjali s peroralno uporabljenim vankomicinom. Klinična ozdravitev po 12. dneh je bil ocenjen kot primarni opazovani dogodek.

V obeh študijah je bila dokazana neinferiornost fidaksomicina v primerjavi z vankomicinom (glejte preglednico 3).

Preglednica 3 Kombinirani rezultati študij 003 in 004

Po protokolu (PP)	Fidaksomicin (200 mg dvakrat na dan 10 dni)	Vankomicin (125 mg dvakrat na dan 10 dni)	95% Interval zaupanja*
Klinična ozdravitev	91.9% (442/481 bolnikov)	90.2% (467/518 bolnikov)	(-1.8, 5.3)
Spremenjen namen zdravljenja (mITT - modified Intent-to- Treat)	Fidaksomicin (200 mg dvakrat na dan)	Vankomicin (125 mg dvakrat na dan)	95% Interval zaupanja*
Klinična ozdravitev	87.9% (474/539 bolnikov)	86.2% (488/566 bolnikov)	(-2.3, 5.7)

*za razliko v zdravljenju

Ponovni pojav v 30. dneh po zdravljenju je bil ocenjen kot sekundaren opazovani dogodek. Stopnja ponovnega pojava (vključno z recidivom) je bila značilno nižja s fidaksomicinom (14,1 % v primerjavi s 26,0 % s 95 % IZ [-16,8 %, -6,8 %]), vendar ta preskušanja niso bila zasnovana prospektivno, da bi dokazali preprečevanje ponovne okužbe z novim sevom.

Opis populacije bolnikov v ključnih kliničnih preskušanjih pri odraslih

V dveh ključnih kliničnih preskušanjih bolnikov s CDI je bilo 47,9 % (479/999) bolnikov (populacija po protokolu) starih ≥ 65 let in 27,5 % (275/999) bolnikov je bilo v obdobju trajanja študije sočasno zdravljenih z antibiotiki. Štiriindvajset odstotkov bolnikov je ob izhodišču izpolnjevalo vsaj enega od naslednjih treh kriterijev za resnost ocenjevanja: telesna temperatura $> 38,5$ °C, število levkocitov > 15.000 ali vrednost kreatinina $\geq 1,5$ mg/dl. Bolniki s fulminantnim kolitisom in bolniki z več epizodami (opredeljenimi kot več kot ena predhodna epizoda v predhodnih 3 mesecih) CDI so bili iz študij izključeni.

Preskus s podaljšanim pulznim odmerjanjem fidaksomicina (EXTEND)

EXTEND je bila randomizirana, odprta študija, ki je primerjala podaljšano pulzno odmerjanje

fidaksomicina s peroralno uporabljenim vankomicinom. Trajna klinična ozdravitev 30 dni po koncu zdravljenja (55. dan za fidaksomicin, 40. dan za vankomicin) je bila ocenjena kot primarni opazovani dogodek. Trajna klinična ozdravitev 30 dni po koncu zdravljenja je bila bistveno višja pri fidaksomicinu v primerjavi z vankomicinom (glejte preglednico 4).

Preglednica 4 Rezultati študije EXTEND

Spremenjen namen zdravljenja (mITT - modified Intent-to-Treat))	Fidaksomicin (200 mg dvakrat na dan 5 dni nato 200 mg vsak drugi dan)	Vankomicin (125 mg dvakrat na dan 10 dni)	95% Interval zaupanja*
Klinična ozdravitev 30 dni po koncu zdravljenja	70.1% (124/177 bolnikov)	59.2% (106/179 bolnikov)	(1.0, 20.7)

*za razliko v zdravljenju

Opis populacije bolnikov v preskušanju s podaljšanim pulznim odmerjanjem fidaksomicina
Preskušanje je potekalo z odraslimi, starimi 60 let in več. Povprečna starost bolnikov je bila 75 let. 72 % (257/356) jih je v zadnjih 90 dneh prejelo druge antibiotike. 36,5 % jih je imelo hudo okužbo.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost fidaksomicina pri pediatričnih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti so raziskali v multicentrični, randomizirani študiji z vzporednimi skupinami in slepljenimi raziskovalci, v kateri so 148 bolnikov v razmerju 2:1 randomizirali na fidaksomicin ali na vankomicin. V starostni skupini od rojstva do < 2. leta je bilo randomiziranih 30 bolnikov, od 2. do < 6. leta 49 bolnikov, od 6. do < 12. leta 40 bolnikov in od 12. do < 18. leta 29 bolnikov. Potrjen klinični odziv 2 dni po koncu zdravljenja je bil v skupni s fidaksomicinom podoben kot v skupini z vankomicinom (77,6 % v prim. 70,5 %, s točkovno razliko 7,5 % in 95 % IZ za razliko [-7,4 %, 23,9 %]). Delež ponovitev v 30 dneh po koncu zdravljenja je bil s fidaksomicinom številsko manjši (11,8 % v prim. z 29,0 %), toda razlika deležev ni statistično značilna (točkovna razlika -15,8 % in 95 % IZ za razliko [-34,5 %, 0,5 %]). Varnostne značilnosti obeh zdravil so bile podobne.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Biološka uporabnost pri ljudeh ni znana. Po uporabi filmsko obloženih tablet fidaksomicina pri zdravih odraslih je po odmerku 200 mg fidaksomicina C_{max} približno 9,88 ng/ml, AUC_{0-t} pa 69,5 ng-h/ml, s T_{max} 1,75 ure. Pri bolnikih s CDI so maksimalne koncentracije fidaksomicina in njegovega glavnega presnovka OP-1118 v plazmi 2- do 6-krat višje kot pri zdravih odraslih. Po odmerku 200 mg fidaksomicina vsakih 12 ur 10 dni je bila akumulacija fidaksomicina ali OP-1118 v plazmi zelo majhna.

C_{max} za fidaksomicin in OP-1118 v plazmi je bil 22 % in 33 % nižji po zelo mastnem obroku v primerjavi z uporabo na tešče, obseg izpostavljenosti (AUC_{0-t}) pa je bil enak.

Fidaksomicin in presnovek OP-1118 sta substrata P-gp.

In vitro študije so pokazale, da sta fidaksomicin in presnovek OP-1118 zaviralca prenašalcev BCRP, MRP2 in OATP2B1, vendar ni bilo ugotovljeno, da sta substrata. Pod pogoji za klinično uporabo, fidaksomicin nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost rosuvastatinu, substratu za OATP2B1 in BCRP (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen zaviranja MRP2 še ni znan.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve pri ljudeh ni znan zaradi zelo omejene absorpcije fidaksomicina.

Biotransformacija

Obsežna analiza presnovkov v plazmi ni bila narejena zaradi majhne sistemske absorpcije fidaksomicina. Glavni presnovek, OP-1118, nastaja s hidrolizo izobutiril estra. Študije presnove *in vitro* so pokazale, da nastajanje OP-1118 ni odvisno od encimov CYP450. Ta presnovek ima tudi protimikrobno delovanje (glejte poglavje 5.1)

Fidaksomicin ne inducira ali zavira encima CYP450 *in vitro*.

Izločanje

Po enkratnem odmerku 200 mg fidaksomicina je bila večina danega odmerka (preko 92 %) ugotovljena v blatu kot fidaksomicin ali njegov presnovek OP-1118 (66 %). Glavne poti izločanja sistemskega razpoložljivega fidaksomicina niso bile določene. Izločanje z urinom je zanemarljivo (< 1 %). Le zelo malo OP-1118 in nič fidaksomicina so ugotovili v urinu pri človeku. Razpolovna doba fidaksomicina je približno 8-10 ur.

Posebne populacije

Pediatrska populacija

Od 1 do 5 ur po uporabi peroralne suspenzije pri pediatrskih bolnikih od rojstva do manj kot 18. leta starosti je bila povprečna koncentracija (standardni odklon) fidaksomicina v plazmi 34,60 (57,79) ng/ml in njegovega glavnega presnovka OP-1118 102,38 (245,19) ng/ml.

Starejši

Zdi se, da se koncentracije v plazmi povečajo pri starejših (≥ 65 let). Koncentracije fidaksomicina in OP-1118 so bile približno dvakrat višje pri bolnikih ≥ 65 let starosti v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let. Ta razlika ni klinično pomembna.

Vnetna črevesna bolezen

Podatki odprte študije z enim krakom pri odraslih bolnikih s CDI s pridružno vnetno črevesno boleznijo (IBD – inflammatory bowel disease), ki so uporabljali zdravilo v obliki tablet, so pokazali, da ni znanih razlik v plazemski koncentraciji fidaksomicina ali glavnega presnovka OP-1118 pri bolnikih z IBD v primerjavi z bolniki brez IBD iz drugih študij. Največja plazemska koncentracija fidaksomicina in OP-1118 pri bolnikih s CDI s pridružno IBD je bila primerljiva koncentraciji pri bolnikih s CDI brez IBD.

Okvara jeter

Maloštevilni podatki odraslih bolnikov z aktivno anamnezo kronične hepatične ciroze, ki so uporabljali zdravilo v obliki tablet, v študijah 3. faze so pokazali, da so srednje koncentracije fidaksomicina in OP-1118 v plazmi lahko približno 2-krat oz. 3-krat višje kot pri bolnikih, ki nimajo ciroze.

Okvara ledvic

Maloštevilni podatki pri odraslih bolnikih, ki so uporabljali zdravilo v obliki tablet, kažejo, da ni bistvene razlike v koncentraciji fidaksomicina ali OP-1118 v plazmi med bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic (očistek kreatinina < 50 ml/min) in bolniki z normalnim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≥ 50 ml/min).

Spol, rasa in telesna masa

Maloštevilni podatki kažejo, da spol, telesna masa in rasa nimajo večjega vpliva na koncentracijo fidaksomicina ali OP-1118 v plazmi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Parametri reprodukcije in plodnosti niso pokazali statistično pomembnih razlik pri podganah, ki so dobivale fidaksomicin v odmerkih do 6,3 mg/kg/dan (intravensko).

Pri mladih živalih niso opazili tarčnih organov za toksične učinke in v predkliničnih študijah niso opazili pomembnih možnih tveganj, ki bi lahko bila relevantna za pediatrične bolnike.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

celuloza, mikrokristalna
natrijev karboksimetilškrob
ksantanski gumi
citronska kislina
natrijev citrat
natrijev benzoat (E211)
sukraloza
mešana aroma jagod

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rekonstituirana suspenzija je v hladilniku (2 °C – 8 °C) stabilna 27 dni.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena steklenica jantarne barve s polipropilensko, za otroke varno zaporko, v aluminijski vrečici, ki vsebuje 7,7 g zrnca za peroralno suspenzijo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo DIFICLIR zrnca za peroralno suspenzijo mora pred izdajo bolniku rekonstituirati farmacevt ali drug zdravstveni delavec. Bolniki ali negovalci ne smejo pripravljati peroralne suspenzije doma.

Navodila za rekonstitucijo:

1. Stresite steklenico in se prepričajte, da se zrnca prosto premikajo in da ni nobenega sprijemanja zrnca.
2. Odmerite 105 ml prečiščene vode in jo dodajte v steklenico. Upoštevajte, da stabilnost zrnca fidaksomicina, suspendiranih v mineralni vodi, vodovodni vodi ali drugih tekočinah, ni bila dokazana.
3. Steklenico zaprite in jo močno pretresajte vsaj 1 minuto.
4. Preverite, da v nastali tekočini ni preostanka sprijetih zrnca na dnu steklenice in da v tekočini ni nobenih grudic. Če opazite sprijeta zrnca ali grudice, steklenico znova močno pretresajte vsaj 1 minuto.

5. Pustite, naj steklenica stoji 1 minuto.
6. Preverite, ali je nastala homogena suspenzija.
7. Datum izteka roka uporabnosti rekonstituirane suspenzije zapišite na nalepko steklenice (rok uporabnosti rekonstituirane suspenzije je 27 dni).
8. Steklenico pred uporabo in med obdobjem uporabe shranjujte v hladilniku (2-8 °C).
9. Za odmerjanje pravilnega odmerka tekočih zdravil izberite ustrezno peroralno brizgo in primeren nastavek za steklenico.

Suspenzija (110 ml) se bo po rekonstituciji obarvala v belo do rumenkasto belo.

Zdravstveni delavec mora za dajanje tekočih zdravil izbrati ustrezno, na trgu dostopno peroralno brizgo in nastavek, da bolniku ali negovalcu omogoči odmerjanje pravilnega odmerka. Nastavek mora biti primeren za uporabo v kombinaciji z izbrano peroralno brizgo in se mora prilagati velikosti vratu steklenice, npr. nastavek, ki se ga potisne v vrat steklenice ("press-in" nastavek, 27 mm) ali univerzalni nastavek za steklenico.

Če se je zdravljenje s fidaksomicinom začelo v bolnišnici in je bolnik odpuščen domov pred koncem tega zdravljenja v bolnišnici, mora s seboj dobiti peroralno suspenzijo in primerno peroralno brizgo in nastavek. Bolniki ali skrbniki peroralne suspenzije ne smejo pripravljati doma.

Priporočena prostornina peroralne brizge za merjenje odmerka peroralne suspenzije je prikazana v spodnji preglednici.

Preglednica 5: Priporočena prostornina peroralne brizge za točno odmerjanje

Predpisana količina za odmerjanje	Priporočena prostornina peroralne brizge
1 ml	1-ml peroralna brizga
2–5 ml	5-ml peroralna brizga

Če je mogoče, na peroralni brizgi označite ali poudarite graduacijo, ki ustreza pravemu odmerku (v skladu s preglednico za odmerjanje v poglavju 4.2).

Dajanje preko enteralne cevke za hranjenje:

V primeru dajanja preko enteralne cevke, mora zdravstveni delavec izbrati ustrezno komercialno dostopno cevko. Pokazalo se je, da so enteralne cevke za dovajanje hrane iz polivinilklorida (PVC) in poliuretana (PUR) primerne za peroralno suspenzijo. Priporočena velikost enteralne cevke in količina vode za izpiranje sta navedena v spodnji preglednici.

Preglednica 6: Priporočena velikost enteralne cevke in volumen za izpiranje

Priporočena velikost cevke (premer)	Priporočen volumen za izpiranje*
4 Fr	vsaj 1 ml
5 Fr	vsaj 2 ml
6 – 7 Fr	vsaj 3 ml
8 Fr	vsaj 4 ml

* Na osnovi cevke dolžine 120 cm

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tillotts Pharma GmbH
 Warmbacher Strasse 80
 79618 Rheinfelden
 Nemčija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/11/733/005

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 5. december 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 22. avgust 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

DIFICLIR filmsko obložene tablete

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemčija

DIFICLIR zrnca za peroralno suspenzijo

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

DIFICLIR 200 mg filmsko obložene tablete
fidaksomicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg fidaksomicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 x 1 filmsko obložena tableta
20 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Tillotts Pharma GmbH

Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/733/003 100 x 1 filmsko obložena tableta
EU/1/11/733/004 20 x 1 filmsko obložena tableta

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

dificlir 200 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

DIFICLIR 200 mg filmsko obložene tablete
fidaksomicin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tillotts

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

DIFICLIR 40 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo
fidaksomicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

1 ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 40 mg fidaksomicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev benzoat (E211). Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca za peroralno suspenzijo

1 steklenica vsebuje 7,7 g zrnca oz. 110 ml peroralne suspenzije po rekonstituciji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za peroralno uporabo po rekonstituciji.

Pred uporabo dobro pretresite.

Uporabljajte peroralno brizgo in nastavek, ki vam ju je dal farmacevt ali zdravnik.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Rekonstituirano suspenzijo lahko shranjujete 27 dni.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Rekonstituirano suspenzijo shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/733/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

dificlir 40 mg/ml

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**VREČICA IN STEKLENICA****1. IME ZDRAVILA**

DIFICLIR 40 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo
fidaksomicin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml rekonstituirane suspenzije vsebuje 40 mg fidaksomicina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrijev benzoat (E211). Opozorila in druge pomožne snovi so navedene v navodilu za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

zrnca za peroralno suspenzijo

1 steklenica vsebuje 7,7 g zrnca oz. 110 ml peroralne suspenzije po rekonstituciji.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za peroralno uporabo po rekonstituciji.

Pred uporabo dobro pretresite.

Uporabljajte peroralno brizgo in nastavek, ki vam ju je dal farmacevt ali zdravnik

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Rekonstituirano suspenzijo lahko shranjujete 27 dni.

Datum izteka roka uporabnosti rekonstituirane suspenzije:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite zdravila pred svetlobo.

Rekonstituirano suspenzijo shranjujte v hladilniku.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Tillotts

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/11/733/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

DIFICLIR 200 mg filmsko obložene tablete fidaksomicin

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo DIFICLIR in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo DIFICLIR
3. Kako jemati zdravilo DIFICLIR
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila DIFICLIR
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo DIFICLIR in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo DIFICLIR je antibiotik, ki vsebuje zdravilno učinkovino fidaksomicin.

Zdravilo DIFICLIR v obliki filmsko obloženih tablet se uporablja pri odraslih, mladostnikih in otrocih s telesno maso vsaj 12,5 kg za zdravljenje okužb debelega črevesa z določenimi bakterijami, imenovanimi *Clostridioides difficile*. To resno obolenje ima lahko za posledico bolečo, hudo drisko. Zdravilo DIFICLIR učinkuje tako, da ubije bakterije, ki povzročajo okužbo, s čimer pomaga zmanjšati z okužbo povezano drisko.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo DIFICLIR

Ne jemljite zdravila DIFICLIR

- če ste alergični na fidaksomicin, ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila DIFICLIR se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da imate morda hudo alergijsko reakcijo, ki se lahko kaže kot oteženo dihanje (dispneja), otekanje obraza ali grla (angioedem), hud izpuščaj, hudo srbenje (pruritus) ali huda koprivnica (urtikarija), prenehajte jemati zdravilo DIFICLIR in nujno poiščite zdravstveno pomoč pri svojem zdravniku, farmacevtu ali urgentnem centru lokalne bolnišnice (glejte poglavje 4).

Če ste alergični na makrolide (skupina antibiotikov), se pred uporabo tega zdravila posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam bo povedal, ali je to zdravilo primerno za vas.

Če imate težave z ledvicami ali jetri, se posvetujte z zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Zdravnik vam bo povedal, ali je to zdravilo za vas primerno.

Podatkov o uporabi fidaksomicina pri hudih primerih bolezni (npr. psevdomembranski kolitis) je malo. Zdravnik bo vedel, ali sodi vaša bolezen v kategorijo hudih obolenj in vam povedal, ali je to zdravilo za vas primerno.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne smete dajati otrokom, katerih telesna masa je manjša od 12,5 kg, saj ti otroci potrebujejo manjši odmerek. Za ustrezno odmerjanje pri teh bolnikih je mogoče uporabiti zdravilo DIFICLIR zrnca za peroralno suspenzijo.

Druga zdravila in zdravilo DIFICLIR

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Druga zdravila, ki jih jemljete, lahko vplivajo na koncentracijo zdravila DIFICLIR v krvi, in z jemanjem zdravila DIFICLIR lahko vplivate ne koncentracije drugih zdravil v krvi. Primeri teh zdravil so:

- ciklosporin (zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje reakcij imunskega odziva telesa, npr. po presaditvi organa ali kostnega mozga, za psoriaro ali ekcem ali za revmatoidni artritis ali nefrotični sindrom)
- ketokonazol (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih obolenj)
- eritromicin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužb ušesa, nosu, žrela, prsnega koša ali kože)
- klaritromicin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužb prsnega koša, žrela in sinusov, kože in tkiva ter okužb z bakterijo *Helicobacter pylori*, povezanih z razjedo dvanajsternika ali želodca)
- verapamil (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali za preprečevanje napadov bolečine v prsnem košu ali po srčnem napadu za preprečevanje naslednjega)
- dronedaron in amiodaron (zdravilo, ki se uporablja za nadzor srčnega utripa)
- dabigatran eteksilat (zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po kirurški zamenjavi kolčnega ali kolenskega sklepa)

Ne uporabljajte zdravila DIFICLIR v kombinaciji s katerim koli od teh zdravil, razen če vam vaš zdravnik svetuje drugače. Če jemljete katero od teh zdravil, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden vzamete zdravilo DIFICLIR.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila DIFICLIR, če ste noseči, razen če vam vaš zdravnik svetuje drugače.

To je zato, ker ni znano, ali lahko fidaksomicin škoduje vašemu otroku.

Če ste noseči ali menite, da ste noseči, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali se fidaksomicin izloča v materino mleko, vendar se to ne pričakuje.

Če dojite, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo DIFICLIR ne vpliva na sposobnost upravljanja vozil, uporabe orodja ali strojev.

Zdravilo DIFICLIR vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo DIFICLIR

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Standardno odmerjanje za bolnike s telesno maso vsaj 12,5 kg je ena tableta (200 mg) dvakrat na dan (ena tableta vsakih 12 ur) 10 dni (glejte 1. režim spodaj).

Morda vam je zdravnik predpisal nadomestni režim odmerjanja. V okviru nadomestnega režima je priporočeno jemanje zdravila dvakrat na dan od 1. do 5. dneva. Na 6. dan ne vzemite tablete, nato pa od 7. do 25. dneva vzemite tableto enkrat na dan vsak drugi dan (glejte tudi 2. režim odmerjanja spodaj).

1. režim – standardno odmerjanje

DAN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Zjutraj	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Zvečer	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

2. režim – nadomestno odmerjanje

DAN	1	2	3	4	5					
Zjutraj	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
Zvečer	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
DAN	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	–	200 mg	–	200 mg	–	200 mg	–	200 mg	–	200 mg
DAN	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 filmsko obložena tableta

– Ne vzemite tablete.

Tableto pogoltnite celo s kozarcem vode. Zdravilo DIFICLIR lahko vzamete pred obrokom, med njim ali po njem.

Pri bolnikih s telesno maso manj kot 12,5 kg je treba uporabiti zdravilo DIFICLIR zrnca za peroralno suspenzijo. Ta oblika zdravila (peroralna suspenzija) je lahko primernejša tudi za bolnike, ki so težji od 12,5 kg; posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila DIFICLIR, kot bi smeli

Če ste vzeli več tablet, kot bi morali, se posvetujte z zdravnikom. Pakiranje zdravila vzemite s seboj, da bo zdravnik vedel, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo DIFICLIR

Vzemite tableto takoj, ko se spomnite, razen če je že čas za naslednji odmerek. V tem primeru preskočite pozabljeni odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnjo tableto.

Če ste prenehali jemati zdravilo DIFICLIR

Ne prenehajte jemati zdravila DIFICLIR, razen če vam je tako svetoval zdravnik.

Zdravilo jemljite, dokler ni zdravljenje končano, tudi če se počutite bolje.

Če prenehate jemati zdravilo prezgodaj, se okužba lahko ponovi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Lahko pride do hude alergijske reakcije, vključno z oteženim dihanjem (dispneja), otekanjem obraza ali grla (angioedem), hudim izpuščajem ali hudim srbenjem (pruritus) (glejte poglavje 2). Če se pojavi takšna reakcija, prenehajte jemati zdravilo DIFICLIR in nujno poiščite zdravstveno pomoč pri svojem zdravniku, farmacevtu ali urgentnem centru lokalne bolnišnice.

Najpogostejši neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so:

- bruhanje
- siljenje na bruhanje

- zaprtost

Drugi možni neželeni učinki so:

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšan apetit
- vrtoglavica, glavobol
- suha usta, spremenjen okus (disgevizija)
- občutek napihnjenosti, vetrovi (flatulenca)
- izpuščaj, srbenje (pruritus)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- otekanje obraza ali grla (angioedem), oteženo dihanje (dispneja)

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

- koprivnica

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila DIFICLIR

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo DIFICLIR

- Učinkovina je fidaksomicin. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 200 mg fidaksomicina.
- Druge sestavine zdravila so:
tabletno jedro: mikrokristalna celuloza, predgelirani škrob, hidroksipropilceluloza, butilhidroksitoluen, natrijev karboksimetilškrob, magnezijev stearat
obloga: polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), smukec, polietilenglikol, lecitin (sojin)

Izgled zdravila DIFICLIR in vsebina pakiranja

DIFICLIR 200 mg filmsko obložene tablete so tablete v obliki kapsul, bele ali skoraj bele barve, z vtisnjeno oznako "FDX" na eni strani in številko "200" na drugi strani.

Zdravilo DIFICLIR je na voljo v naslednjih pakiranjih:

100 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih Al/Al pretisnih omotih.

20 x 1 filmsko obložena tableta v perforiranih Al/Al pretisnih omotih.

Zdravilo DIFICLIR je na voljo tudi v obliki zmc za peroralno suspenzijo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

DIFICLIR 40 mg/ml zrnca za peroralno suspenzijo fidaksomicin

Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo DIFICLIR in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo DIFICLIR
3. Kako jemati zdravilo DIFICLIR
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila DIFICLIR
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo DIFICLIR in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo DIFICLIR je antibiotik, ki vsebuje zdravilno učinkovino fidaksomicin.

Peroralna suspenzija zdravila DIFICLIR se uporablja pri odraslih, mladostnikih in otrocih od rojstva do manj kot 18. leta starosti za zdravljenje okužb debelega črevesa z določenimi bakterijami, imenovanimi *Clostridioides difficile*. To resno obolenje ima lahko za posledico bolečo, hudo drisko. Zdravilo DIFICLIR učinkuje tako, da ubije bakterijo, ki povzroča okužbo, s čimer pomaga zmanjšati z okužbo povezano drisko.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo DIFICLIR

Ne jemljite zdravila DIFICLIR

- če ste alergični na fidaksomicin, ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila DIFICLIR se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če menite, da imate morda hudo alergijsko reakcijo, ki se lahko kaže kot oteženo dihanje (dispneja), otekanje obraza ali grla (angioedem), hud izpuščaj, hudo srbenje (pruritus) ali huda koprivnica (urtikarija), prenehajte jemati zdravilo DIFICLIR in nujno poiščite zdravstveno pomoč pri svojem zdravniku, farmacevtu ali urgentnem centru lokalne bolnišnice (glejte poglavje 4).

Če ste alergični na makrolide (skupina antibiotikov), se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom. Zdravnik vam bo povedal, ali je to zdravilo primerno za vas.

Če imate težave z ledvicami ali jetri, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden uporabite to zdravilo. Zdravnik vam bo povedal, ali je to zdravilo za vas primerno.

Podatkov o uporabi fidaksomicina pri hudih primerih bolezni (npr. psevdomembranski kolitis) je malo. Vaš zdravnik bo vedel, ali sodi vaša bolezen v kategorijo hudih obolenj in vam povedal, ali je to zdravilo za vas primerno.

Druga zdravila in zdravilo DIFICLIR

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Druga zdravila, ki jih jemljete, lahko vplivajo na koncentracijo zdravila DIFICLIR v krvi, in z jemanjem zdravila DIFICLIR lahko vplivate na koncentracije drugih zdravil v krvi. Primeri teh zdravil so:

- ciklosporin (zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje reakcij imunskega odziva telesa, npr. po presaditvi organa ali kostnega mozga, za psoriazo ali ekcem ali za revmatoidni artritis ali nefrotični sindrom)
- ketokonazol (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje glivičnih obolenj)
- eritromicin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužb ušesa, nosu, žrela, prsnega koša ali kože)
- klaritromicin (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje okužb prsnega koša, žrela in sinusov, kože in tkiva ter okužb z bakterijo *Helicobacter pylori*, povezanih z razjedo dvanajsternika ali želodca)
- verapamil (zdravilo, ki se uporablja za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali za preprečevanje napadov bolečine v prsnem košu ali po srčnem napadu za preprečevanje naslednjega)
- dronedaron in amiodaron (zdravilo, ki se uporablja za nadzor srčnega utripa)
- dabigatran eteksilat (zdravilo, ki se uporablja za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov po kirurški zamenjavi kolčnega ali kolenskega sklepa)

Ne uporabljajte zdravila DIFICLIR v kombinaciji s katerim koli od teh zdravil, razen če vam vaš zdravnik svetuje drugače. Če jemljete katero od teh zdravil, se posvetujte s svojim zdravnikom, preden vzamete zdravilo DIFICLIR.

Nosečnost in dojenje

Ne jemljite zdravila DIFICLIR, če ste noseči, razen če vam vaš zdravnik svetuje drugače.

To je zato, ker ni znano, ali lahko fidaksomicin škoduje vašemu otroku.

Če ste noseči ali menite, da ste noseči, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Ni znano, ali se fidaksomicin izloča v materino mleko, vendar se to ne pričakuje.

Če dojite, se posvetujte s svojim zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo DIFICLIR ne vpliva na sposobnost upravljanja vozil, uporabe orodja ali strojev.

Zdravilo DIFICLIR vsebuje natrijev benzoat (E211)

To zdravilo vsebuje 2,5 mg natrijevega benzoata (E 211) v enem mililitru peroralne suspenzije. Natrijev benzoat (E 211) lahko poveča tveganje za zlatenico (rumeno obarvanje kože in oči) pri novorojenčkih (do 4. tedna starosti).

Zdravilo DIFICLIR vsebuje natrij

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 5 ml suspenzije, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

3. Kako jemati zdravilo DIFICLIR

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Zdravnik vam bo določil odmere glede na vašo telesno maso.

Standardni odmerek za bolnike s telesno maso vsaj 12,5 kg je 200 mg (5 ml peroralne suspenzije) dvakrat na dan (enkrat na 12 ur), 10 dni (glejte 1. režim spodaj).

Morda vam je zdravnik predpisal nadomestni režim odmerjanja. V okviru nadomestnega režima je

priporočeno jemanje zdravila dvakrat na dan od 1. do 5. dneva. Na 6. dan ne vzemite tablete, nato pa od 7. do 25. dneva vzemite tableto enkrat na dan vsak drugi dan (glejte tudi 2. režim odmerjanja spodaj).

1. režim – standardno odmerjanje

DAN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Zjutraj	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
Zvečer	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

2. režim – nadomestno odmerjanje

DAN	1	2	3	4	5					
Zjutraj	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
Zvečer	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
DAN	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml
DAN	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 zrnca za peroralno suspenzijo

- Ne vzemite zdravila

Za odrasle in starejše otroke (npr. mladostnike) je lahko primernejša druga oblika tega zdravila (tablete); posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek za otroke glede na telesno maso je:

Telesna masa bolnika	Miligramov na odmerek (na 12 ur)	Količina peroralne suspenzije fidaksomicina (na 12 ur)
< 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

Zdravilo DIFICLIR lahko vzamete pred obrokom, med njim ali po njem.

Kako uporabljati zdravilo DIFICLIR s peroralno brizgo

Farmacevt ali zdravnik vam bo pripravil peroralno suspenzijo zdravila DIFICLIR, preden vam bo izročil zdravilo. Če vam zdravila ne izročijo v obliki suspenzije, se obrnite na farmacevta ali zdravnika.

Navodila za uporabo:

Uporabite peroralno brizgo in nastavek, ki ste ju dobili od farmacevta ali zdravnika, da boste odmerili pravo količino zdravila. Če peroralne brizge in nastavka niste dobili, se obrnite na farmacevta ali zdravnika.

Farmacevt vam bo pojasnil, kako odmerite zdravilo s peroralno brizgo. Pred uporabo suspenzije zdravila DIFICLIR preberite spodaj navedena navodila.

1. Steklenico vzemite iz hladilnika 15 minut pred uporabo.
2. Po 15 minutah steklenico 10-krat narahlo stresite in jo pustite, naj stoji 1 minuto.
3. Preverite, ali je tekočina enakomerna in brez grudic (tj. homogena).
4. Odstranite pokrovček in namestite nastavek na steklenico po navodilih, ki vam jih je dal farmacevt ali zdravnik.
5. Vstavite konico peroralne brizge v nastavek, dokler ni trdno nameščena.

6. Trikrat obrnite steklenico, nato jo obrnite na glavo, tako da je brizga spodaj.
7. Potegnite bat peroralne brizge, da boste vanjo iz obrnjene steklenice potegnili količino, ki jo je predpisal zdravnik.
8. Pustite brizgo nameščeno in obrnite steklenico pokonci; pazite, da se bat ne bo premaknil. Previdno odstranite brizgo iz nastavka in preverite, da ste odmerili ustrezen odmerek.
9. Počasi iztisnite peroralno suspenzijo neposredno v bolnikova usta, dokler ne zaužije vsega tekočega zdravila iz nje.
10. Če ste dobili nastavek, ki se ga potisne v vrat steklenice, ga pustite nameščenega na vratu steklenice oziroma upoštevajte navodila, ki sta jih dobili od farmacevta ali zdravnika.
11. Po uporabi preostanek suspenzije shranite v hladilniku.
12. Da boste omogočili ponovno uporabo peroralne brizge, brizgo splaknite s toplo pitno vodo (najmanj 3-krat) oziroma dokler iz brizge ne pride bistra voda. Osušite zunanje in notranje površine, kolikor je mogoče. Pustite, da se osuši do naslednje uporabe.

Če ste zdravilo začeli dobivati v bolnišnici, vam bo farmacevt ali zdravnik ob vašem odpustu iz bolnišnice dal suspenzijo, peroralno brizgo in nastavek.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila DIFICLIR, kot bi smeli

Če ste vzeli več peroralne suspenzije, kot bi morali, se posvetujte z zdravnikom. Pakiranje zdravila vzemite s seboj, da bo zdravnik vedel, kaj ste vzeli.

Če ste pozabili vzeti zdravilo DIFICLIR

Vzemite peroralno suspenzijo takoj, ko se spomnite, razen če je že čas za naslednji odmerek. V tem primeru preskočite pozabljeni odmerek. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo DIFICLIR

Ne prenehajte jemati zdravila DIFICLIR, razen če vam je tako svetoval zdravnik.

Zdravilo jemljite, dokler ni zdravljenje končano, tudi če se počutite bolje.

Če prenehate jemati zdravilo prezgodaj, se okužba lahko ponovi.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Lahko pride do hude alergijske reakcije, vključno z oteženim dihanjem (dispneja), otekanjem obraza ali grla (angioedem), hudim izpuščajem ali hudim srbenjem (pruritus) (glejte poglavje 2). Če se pojavi takšna reakcija, prenehajte jemati zdravilo DIFICLIR in nujno poiščite zdravstveno pomoč pri svojem zdravniku, farmacevtu ali urgentnem centru lokalne bolnišnice.

Najpogostejši neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) so:

- bruhanje
- siljenje na bruhanje
- zaprtost

Drugi možni neželeni učinki so:

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- zmanjšan apetit
- vrtoglavica, glavobol
- suha usta, spremenjen okus (disgevizija)
- občutek napihnjenosti, vetrovi (flatulenca)
- izpuščaj, srbenje (pruritus)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- otekanje obraza ali grla (angioedem), oteženo dihanje (dispneja)

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

- koprivnica

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila DIFICLIR

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo DIFICLIR boste dobili v obliki suspenzije, ki jo lahko shranjujete do 27 dni. Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Suspenzije ne uporabljajte po datumu izteka roka uporabnosti, ki je napisan na nalepki steklenice.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo DIFICLIR

- Zdravilna učinkovina je fidaksomicin.
- Druge sestavine zdravila so: mikrokristalna celuloza, natrijev karboksimetilškrob, ksantanski gumi, citronska kislina, natrijev citrat, natrijev benzoat (glejte poglavje 2), sukraloza in mešana aroma jagod.

Izgled zdravila DIFICLIR in vsebina pakiranja

Zdravilo DIFICLIR je na voljo v steklenih steklenicah jantarne barve v obliki belih do rumenkasto belih zrn za peroralno suspenzijo. Farmacevt ali zdravnik vam bo zdravilo DIFICLIR izročil v obliki suspenzije, ki bo bela do rumenkasto bela.

Pakiranju nista priložena peroralna brizga in nastavek, potrebna za uporabo tega zdravila. To boste dobili od farmacevta ali drugega zdravstvenega delavca.

Zdravilo DIFICLIR je na voljo tudi v obliki filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemčija

Izdelovalec

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

Zduženo kraljestvo

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Nemčija

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Navodila za rekonstitucijo:

1. Stresite steklenico in se prepričajte, da se zrnca prosto premikajo in da ni nobenega sprijemanja zrnca.
2. Odmerite 105 ml prečiščene vode in jo dodajte v steklenico. Upoštevajte, da stabilnost zmc fidaksomicina, suspendiranih v mineralni vodi, vodovodni vodi ali drugih tekočinah, ni bila dokazana.
3. Steklenico zaprite in jo močno pretresajte vsaj 1 minuto.
4. Preverite, da v nastali tekočini ni preostanka sprijetih zrnca na dnu steklenice in da v tekočini ni nobenih grudic. Če opazite sprijeta zrnca ali grudice, steklenico znova močno pretresajte vsaj 1 minuto.
5. Pustite, naj steklenica stoji 1 minuto.
6. Preverite, ali je nastala homogena suspenzija.
7. Datum izteka roka uporabnosti rekonstituirane suspenzije zapišite na nalepko steklenice (rok uporabnosti rekonstituirane suspenzije je 27 dni).
8. Steklenico pred uporabo in med obdobjem uporabe shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
9. Za odmerjanje pravilnega odmerka tekočih zdravil izberite ustrezno peroralno brizgo in primeren nastavek za steklenico.

Suspenzija (110 ml) se bo po rekonstituciji obarvala v belo do rumenkasto belo.

Zdravstveni delavec mora za dajanje tekočih zdravil izbrati ustrezno, na trgu dostopno peroralno brizgo in nastavek, da bolniku ali negovalcu omogoči odmerjanje pravilnega odmerka. Nastavek mora biti primeren za uporabo v kombinaciji z izbrano peroralno brizgo in se mora prilegati velikosti vratu steklenice, npr. nastavek za steklenico, ki se ga potisne v vrat steklenice ("press-in" nastavek, 27 mm) ali univerzalni nastavek za steklenico.

Če se je zdravljenje s fidaksomicinom začelo v bolnišnici in je bolnik odpuščen domov pred koncem tega zdravljenja v bolnišnici, mora bolnik dobiti peroralno suspenzijo in primerno peroralno brizgo in nastavek. Bolniki ali skrbniki peroralne suspenzije ne smejo pripravljati doma.

Priporočena prostornina peroralne brizge za merjenje odmerka peroralne suspenzije je prikazana v spodnji preglednici.

Priporočena prostornina peroralne brizge za točno odmerjanje

Predpisana količina za odmerjanje	Priporočena prostornina peroralne brizge
1 ml	1-ml peroralna brizga
2–5 ml	5-ml peroralna brizga

Če je mogoče, na peroralni brizgi označite ali poudarite graduacijo, ki ustreza ustreznemu odmerku (v skladu s preglednico za odmerjanje v poglavju 4.3).

Dajanje preko enteralne cevke za hranjenje:

V primeru dajanja preko enteralne cevke mora zdravstveni delavec izbrati ustrezno komercialno dostopno cevko. Pokazalo se je, da so enteralne cevke za dovajanje hrane iz polivinilklorida (PVC) in poliuretana (PUR) primene za peroralno suspenzijo. Priporočena velikost enteralne cevke in količina vode za izpiranje sta navedena v spodnji preglednici.

Priporočena velikost enteralne cevke in volumna za izpiranje

Priporočena velikost cevke (premer)	Priporočen volumen izpiranje*
4 Fr	vsaj 1 ml
5 Fr	vsaj 2 ml
6 – 7 Fr	vsaj 3 ml
8 Fr	vsaj 4 ml

* Na osnovi cev dolžine 120 cm