

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DIFICLIR 200 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține fidaxomicină 200 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate sub formă de capsulă, cu dimensiunea de 14 mm, de culoare albă până la aproape albă, având inscripționat pe una dintre fețe "FDX" și pe cealaltă "200".

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

DIFICLIR este indicat pentru tratamentul infecțiilor cu *Clostridioides difficile* (CDI) cunoscute și ca afecțiunea diareică asociată cu *C. difficile* (CDAD) la pacienții adulți și copii cu o greutate corporală de cel puțin 12,5 kg (vezi pct. 4.2. și 5.1).

Se vor lua în considerare ghidurile oficiale asupra administrării corecte a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 200 mg (un comprimat) administrată de două ori pe zi (la 12 ore) timp de 10 zile. DIFICLIR granule de 40 mg / ml pentru suspensie orală pot fi utilizate la pacienții adulți cu dificultăți în înghițirea tabletelor.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este considerată necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu se consideră necesară ajustarea dozelor. Din cauza datelor clinice limitate pentru această grupă de pacienți, fidaxomicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se consideră necesară ajustarea dozelor. Din cauza datelor clinice limitate pentru această grupă de pacienți, fidaxomicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Doza recomandată la copiii și adolescenții cu greutatea de cel puțin 12,5 kg este de 200 mg administrată de două ori pe zi (o dată la 12 ore) timp de 10 zile utilizând comprimatele filmate sau granulele pentru suspensie orală.

Pentru pacienții cu o greutate corporală mai mică de 12,5 kg sunt recomandate doze reduse. Consultați RCP-ul DIFICLIR 40 mg/ml granule pentru suspensie orală.

Mod de administrare

DIFICLIR este indicat pentru utilizare orală.

Comprimatele filmate trebuie administrate întregi, cu apă.

Pot fi luate cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții prezentați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții severe de angioedem (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului cu fidaxomicină apare o reacție alergică severă, medicamentul trebuie întrerupt și trebuie luate măsuri adecvate.

Unii pacienți cu reacții de hipersensibilitate au raportat antecedente de alergii la macrolide.

Fidaxomicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu alergii cunoscute la macrolide.

Insuficiență renală și hepatică

Din cauza datelor clinice disponibile limitate, fidaxomicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 5.2).

Colită pseudomembranoasă sau infecții cu *C. difficile* (CDI) fulminante sau amenințătoare de viață

Din cauza datelor clinice disponibile limitate, fidaxomicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu colită pseudomembranoasă sau infecții cu *C. difficile* (CDI) fulminante sau amenințătoare de viață.

Administrarea concomitentă de inhibitori potenți de glicoproteină P

Nu este recomandată administrarea concomitentă de inhibitori potenți de glicoproteină P cum sunt ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamil, dronedarona și amiodarona (vezi pct. 4.5 și 5.2). În cazul administrării concomitente de fidaxomicină cu inhibitori potenți de glicoproteină P, se recomandă prudență.

Copii și adolescenți

Doar un pacient de vârstă sub 6 luni a fost expus la fidaxomicină în studiile clinice. Prin urmare, pacienții cu vârsta sub 6 luni trebuie tratați cu precauție.

Testarea colonizării sau a toxinei *C. difficile* nu este recomandată la copiii cu vârsta mai mică de 1 an din cauza ratei mari de colonizare asimptomatică, cu excepția cazului în care este prezentă diaree severă la sugari cu factori de risc pentru stază, cum ar fi boala Hirschsprung, atrezie anală sau alte tulburări de motilitate severe. Trebuie mereu căutate etiologii alternative și dovedită enterocolita *C. difficile*.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul inhibitorilor P-gp asupra fidaxomicinei

Fidaxomicina este un substrat de P-gp. Administrarea concomitentă de doze unice de inhibitor al P-gp, ciclosporină A și fidaxomicină la voluntari sănătoși a dus la o creștere de 4 ori a C_{max} și respectiv de 2 ori a ASC pentru fidaxomicină și la o creștere de 9,5 ori a C_{max} și respectiv de 4 ori a ASC pentru principalul metabolit activ OP-1118. Deoarece relevanța clinică a acestei creșteri a expunerii este neclară, nu este recomandată administrarea concomitentă a inhibitorilor potenți de P-gp, cum sunt ciclosporină, ketoconazol, eritromicină, claritromicină, verapamil, dronedaronă și amiodaronă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Efectul fidaxomicinei asupra substraturilor P-gp

Fidaxomicina poate fi un inhibitor ușor până la moderat pentru P-gp intestinală. Fidaxomicina (200 mg de două ori pe zi) a avut un oarecare efect, nu însă și relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la digoxină. Un efect mai mare asupra substraturilor P-gp cu biodisponibilitate mai redusă, mai sensibile la inhibarea P-gp intestinală cum este dabigatranul etexilat nu poate fi exclus.

Efectul fidaxomicinei asupra altor transportori

Fidaxomicina nu are un efect semnificativ clinic asupra expunerii rosuvastatinei, un substrat pentru transportorii OATP2B1 și BCRP. Administrarea concomitentă de 200 mg fidaxomicină de două ori pe zi cu o doză unică de 10 mg rosuvastatină la subiecți sănătoși nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra ASC_{inf} a rosuvastatinei.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate doar la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea fidaxomicinei la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea de fidaxomicină în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu este cunoscut dacă fidaxomicina și metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică la fidaxomicină a femeilor care alăptează este scăzută. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu fidaxomicină având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Fidaxomicina nu a avut niciun efect asupra fertilității în studiile la șobolani (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

DIFICLIR nu are efect sau are un efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt vărsături (1,2%), greață (2,7%) și constipație (1,2%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 1 prezintă reacțiile adverse, clasificate pe aparate, sisteme și organe, asociate cu administrarea de fidaxomicină de două ori pe zi pentru tratamentul infecției cu *C. difficile*, raportate la cel puțin 2 pacienți.

Frecvența reacțiilor adverse se definește astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), necunoscute (nu pot fi estimate pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse se prezintă în ordinea descrescătoare a severității.

Tabelul 1. Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		erupție cutanată tranzitorie, prurit	reacții de hipersensibilitate (angioedem, dispnee)
Tulburări metabolice și de nutriție		apetit alimentar scăzut	
Tulburări ale sistemului nervos		amețeală, cefalee, disgeuzie	
Tulburări gastro-intestinale	vărsături, greață, constipație	distensie abdominală, flatulență, xerostomie	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile de hipersensibilitate acută, cum sunt angioedemul și dispnea, au fost raportate în timpul experienței de după punerea pe piață (vezi pct.4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea fidaxomicinei au fost evaluate la 136 de pacienți de la naștere până la vârsta mai mică de 18 ani. Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt de așteptat să fie la fel ca la adulți. În plus față de reacțiile adverse prezentate în tabelul 1, au fost raportate două cazuri de urticarie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate reacții adverse în caz de supradozaj acut pe perioada studiilor clinice sau în timpul experienței de după punerea pe piață. Cu toate acestea, potențialul pentru reacții adverse nu poate fi exclus și măsuri generale de susținere sunt recomandate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidiareice, agenți antiinflamatori / antibacterieni intestinali
Codul ATC: A07AA12

Mecanism de acțiune

Fidaxomicina este un antibiotic ce aparține clasei de antibiotice macrociclice. Fidaxomicina are activitate bactericidă, inhibând sinteza de ARN de către ARN-polimeraza bacteriană. Interferă cu ARN-polimeraza la un nivel diferit de rifampicină. Inhibarea ARN-polimerazei clostridiale se produce la o concentrație de 20 de ori mai mică decât cea pentru enzima din *E. coli* (1 μM vs. 20 μM), explicând astfel parțial specificitatea semnificativă a activității fidaxomicinei. Fidaxomicina a dovedit că inhibă sporulația *C. difficile in vitro*.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică (PK/PD)

Fidaxomicina este un medicament cu acțiune locală. Fiind un agent cu acțiune locală, relația farmacocinetică/farmacodinamică nu a putut fi stabilită, cu toate acestea, datele *in vitro* arată că activitatea bactericidă a fidaxomicinei variază în timp și sugerează că perioada de timp cât se menține CMI ar putea fi parametrul cel mai predictiv pentru eficacitatea clinică.

Valori critice

Fidaxomicina este un medicament cu acțiune topică, care nu poate fi utilizat în tratamentul infecțiilor sistemice; așadar, stabilirea unor valori critice clinice de inhibare nu este relevantă. Valoarea epidemiologică prag pentru fidaxomicină și *C. difficile*, cu izolarea tulpinilor sălbatice din culturi cu caracteristici de rezistență dobândită este $\geq 1,0$ mg/l.

Spectru antimicrobian

Fidaxomicina are un spectru antimicrobian îngust, cu activitate bactericidă împotriva *C. difficile*. Fidaxomicina are pentru *C. difficile* o valoare CMI₉₀ de 0,25 mg/l, iar metabolitul său, OP-118, are o valoare a CMI₉₀ de 8 mg/l. Bacteriile Gram negative sunt prin natura lor nesusceptibile la fidaxomicină.

Efect asupra florei intestinale

Studiile au demonstrat că tratamentul cu fidaxomicină nu a afectat concentrațiile de tulpini *Bacteroides* sau alte componente majore ale florei microbiene din materiile fecale ale pacienților cu infecție cu *C. difficile* (CDI).

Mecanism de rezistență

Nu se cunosc componentele transferabile care să confere rezistență la fidaxomicină. De asemenea, s-a observat rezistența încrucișată cu orice altă clasă de antibiotice, inclusiv cu β-lactami, macrolide, metronidazol, quinolone, rifampicină și vancomicină. Mutațiile specifice ale ARN-polimerazei sunt asociate cu reducerea sensibilității la fidaxomicină.

Eficacitate clinică la adulți

În studiile clinice pivot la pacienții adulți, rata recurenței la 30 de zile după tratament a fost evaluată ca obiectiv final secundar. Rata recurenței (inclusiv recidivele) a fost semnificativ mai mică în cazul fidaxomicinei (14,1%, vs. 26,0% cu IC de 95% de -16,8%, și -6,8%), însă aceste studii nu au fost concepute prospectiv pentru prevenirea unei reinfecții cu o tulpină nouă.

Descrierea grupelor de pacienți din studiile clinice la adulți

În cele două studii clinice pivot privitoare la pacienți cu CDI, 47,9% (479/999) dintre pacienți (populație per protocol) aveau vârsta de ≥ 65 ani și 27,5% (275/999) dintre pacienți au fost tratați cu antibiotice concomitente în cursul perioadei studiului. Douăzeci și patru de procente dintre pacienți întruneau cel puțin unul dintre următoarele trei criterii la momentul inițial în ceea ce privește gradul de severitate: temperatura corpului $> 38,5^{\circ}\text{C}$, număr leucocite > 15000 sau valoare creatinină $\geq 1,5$ mg/dl. Pacienții cu colită fulminantă și pacienții cu episoade multiple (definite ca mai mult de un episod anterior de CDI în ultimele 3 luni) au fost excluși din studii.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea fidaxomicinei la pacienții copii de la naștere până la vârsta mai mică de 18 ani a fost investigată într-un grup de studiu paralel multicentric, investigator-orb, randomizat, în care 148 pacienți au fost randomizați fie la fidaxomicină, fie la vancomicină într-un raport 2:1. Un total de 30, 49, 40 și 29 de pacienți au fost randomizați în grupele de vârstă de la naștere până la <2 ani, 2 până la <6 ani, 6 până la <12 ani și, respectiv, 12 până la <18 ani. Răspunsul clinic confirmat la 2 zile de la încheierea tratamentului a fost similar între grupul fidaxomicină și vancomicină (77,6% față de 70,5%, cu o diferență punctuală de 7,5% și ÎI 95% pentru diferența de [-7,4%, 23,9%]). Rata de recurență la 30 de zile de la încheierea tratamentului a fost numeric mai mică cu fidaxomicină (11,8% față de 29,0%), însă diferența de rată nu este semnificativă statistic (diferența de punct de -15,8% și ÎI 95% pentru diferența de [-34,5% , 0,5%]). Ambele tratamente au avut un profil de siguranță similar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Nu este cunoscută biodisponibilitatea la om. La adulții sănătoși, C_{\max} este de aproximativ 9,88 ng/ml și ASC_{0-t} este de 69,5 ng-h/ml după administrarea a 200 mg de fidaxomicină, cu T_{\max} de 1,75 ore. La pacienții cu infecție cu *C. difficile* (CDI), valoarea medie a concentrației plasmatice maxime pentru fidaxomicină și metabolitul său principal OP-1118 tinde să fie de 2 până la 6 ori mai mare decât la adulții sănătoși. S-a observat acumularea plasmatică foarte limitată de fidaxomicină sau OP-1118 după administrarea a 200 mg de fidaxomicină la 12 ore, timp de 10 zile.

C_{\max} plasmatică pentru fidaxomicină și OP-1118 a fost de 22% și respectiv 33% mai mică după o masă bogată în grăsimi față de repaus alimentar, dar mărimea expunerii (ASC_{0-t}) a fost echivalentă.

Fidaxomicina și metabolitul OP-1118 sunt substraturi ale P-gp.

Studiile *in vitro* au arătat că fidaxomicina și metabolitul său OP-1118 sunt inhibitori ai transportorilor BCRP, MRP2 și OATP2B1, dar nu au fost identificați ca substraturi. În condițiile utilizării clinice, fidaxomicina nu are niciun efect relevant clinic asupra expunerii rosuvastatinei, un substrat pentru OATP2B1 și BCRP (vezi pct. 4.5). Relevanța clinică a inhibării MRP2 nu este cunoscută încă.

Distribuție

La om, volumul de distribuție este necunoscut, datorită absorbției foarte limitate a fidaxomicinei.

Metabolizare

Nu s-a realizat analiza extensivă a metaboliților în plasmă, datorită nivelului redus de absorbție sistemică a fidaxomicinei. Un metabolit principal, OP-1118, se formează prin hidroliza esterului de izobutiril. Studiile metabolismului *in vitro* au arătat că formarea de OP-1118 nu este dependentă de enzimele CYP450. Acest metabolit are, de asemenea, activitate antimicrobiană (vezi pct. 5.1).

Fidaxomicina nu induce sau inhibă enzimele CYP450 *in vitro*.

Eliminare

După o singură doză de 200 mg de fidaxomicină, cea mai mare parte din medicamentul administrat (peste 92%) s-a regăsit în materiile fecale sub formă de fidaxomicină sau metabolitul său OP-1118 (66%). Nu au fost descrise principalele căi de eliminare pentru fidaxomicina disponibilă la nivel sistemic. Eliminarea prin urină este neglijabilă (< 1%). S-au detectat numai cantități foarte mici de OP-1118 și nu de fidaxomicină în urină, la om. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru fidaxomicină este de aproximativ 8-10 ore.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Concentrația plasmatică pare să fie crescută la pacienții vârstnici (vârsta \geq de 65 de ani).

Concentrațiile de fidaxomicină și OP-1118 au fost de aproximativ 2 ori mai mari la pacienții cu vârsta \geq de 65 de ani comparativ cu pacienții cu vârsta < de 65 de ani. Această diferență nu a fost considerată clinic relevantă.

Copii și adolescenți

După administrarea de comprimate filmate, nivelurile plasmatice medii (abatere standard) la pacienții copii de la 6 la mai puțin de 18 ani au fost 48,53 (69,85) ng/ml și 143,63 (286,31) ng/ml pentru fidaxomicină și principalul său metabolit OP-1118, respectiv, la 1 până la 5 ore după doză.

Boală inflamatorie intestinală

Datele dintr-un studiu deschis cu un singur braț la pacienții adulți cu CDI, cu boală inflamatorie intestinală concomitentă (IBD), nu au indicat diferențe majore în concentrațiile plasmatice ale fidaxomicinei sau ale principalului său metabolit OP-1118 la pacienții cu IBD comparativ cu pacienții fără IBD în alte studii. Concentrațiile plasmatice maxime ale fidaxomicinei și OP-1118 la pacienții cu CDI, cu IBD concomitent, s-au situat în intervalul de valori constatate la pacienții cu CDI fără IBD.

Insuficiență hepatică

Date limitate din studiile clinice de fază III de la pacienți adulți cu istoric activ de ciroză hepatică cronică au arătat că valorile mediane ale concentrațiilor plasmatice pentru fidaxomicină și OP-1118 ar putea fi de aproximativ 2 ori mai mari, respectiv de 3 ori mai mari, comparativ cu pacienții fără ciroză.

Insuficiență renală

Datele limitate de la pacienții adulți sugerează că nu există nicio diferență majoră în concentrația plasmatică de fidaxomicină sau OP-1118 între pacienții cu funcție renală redusă (clearance-ul creatininei < 50 ml/min) și pacienții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei \geq 50 ml/min).

Sexul, greutatea corporală și rasa

Datele limitate sugerează că sexul, greutatea corporală și rasa nu au influență majoră asupra concentrației plasmatice de fidaxomicină sau OP-1118.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Parametrii de reproducere și fertilitate nu au prezentat nicio modificare semnificativă statistic la șobolanii care au primit fidaxomicină în doze de până la 6,3 mg/kg/zi (intravenos).

Nu au fost observate organe țintă pentru toxicitate la animalele tinere și nu au fost observate riscuri potențiale importante în studiile nonclinice care ar putea fi relevante pentru pacienții copii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Celuloză microcristalină
Amidon pregelatinizat (porumb)
Hidroxiopropil celuloză
Hidroxitoluen butilat
Amidon sodic glicozilat
Stearat de magneziu

Filmul:

Polivinil alcool
Dioxid de titan (E 171)
Talc
Polietilenglicol
Lecitină (soia)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

100 x 1 blister Al/Al perforat pentru fiecare comprimat filmat.
20 x 1 blister Al/Al perforat pentru fiecare comprimat filmat.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80

79618 Rheinfelden
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/733/003-004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 5 decembrie 2011
Data reînnoirii autorizației: 22 august 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DIFICLIR 40 mg/ml granule pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de suspensie orală conține fidaxomicină 40 mg atunci când este reconstituită cu apă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru suspensie orală.

Granule de culoare albă până la alb-gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

DIFICLIR granule pentru suspensie orală este indicat pentru tratamentul infecțiilor cu *Clostridioides difficile* (CDI) cunoscute și ca afecțiunea diareică asociată cu *C. difficile* (CDAD) la adulți și copii de la naștere până la vârsta < 18 ani (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Se vor lua în considerare ghidurile oficiale asupra administrării corecte a medicamentelor antibacteriene.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Doza recomandată este de 200 mg (5 ml) administrată de două ori pe zi (o dată la 12 ore) timp de 10 zile.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu se consideră necesară ajustarea dozelor. Din cauza datelor clinice limitate pentru această grupă de pacienți, fidaxomicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu se consideră necesară ajustarea dozelor. Din cauza datelor clinice limitate pentru această grupă de pacienți, fidaxomicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Pentru dozarea adecvată la copii și adolescenți, se pot utiliza granule pentru suspensie orală sau comprimate filmate.

Doza recomandată la copiii și adolescenții cu greutatea de cel puțin 12,5 kg este de 200 mg (5 ml suspensie orală) administrată de două ori pe zi (o dată la 12 ore) timp de 10 zile.

Doza recomandată de suspensie orală la pacienții copii, în funcție de greutatea corporală, care trebuie administrată de două ori pe zi (o dată la 12 ore) timp de 10 zile, este prezentată în tabelul de mai jos.

Tabelul 1: Instrucțiuni de dozare pentru suspensia orală

Greutatea pacientului	Mg per doză (la fiecare 12 ore)	Volumul de suspensie orală cu fidaxomicină (la fiecare 12 ore)
< 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

Mod de administrare

DIFICLIR este indicat pentru utilizare orală (prin ingestie sau printr-un tub de alimentare enterală utilizând o seringă, dacă este necesar).

Granulele pentru suspensie orală pot fi luate cu sau fără alimente.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare și administrarea printr-un tub de alimentare enterală, vezi pct. 6.6.

Instrucțiuni de utilizare pentru suspensia orală:

Flaconul trebuie luat din frigider cu 15 minute înainte de administrare și agitat ușor de aproximativ 10 ori. Odată reconstituită, suspensia orală trebuie administrată numai folosind seringă și adaptorul oral furnizate de profesionistul din domeniul sănătății. Flaconul trebuie păstrat la frigider după fiecare utilizare.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții prezentați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții severe de angioedem (vezi pct. 4.8). Dacă în timpul tratamentului cu DIFICLIR apare o reacție alergică severă, medicamentul trebuie întrerupt și trebuie luate măsuri adecvate.

Unii pacienți cu reacții de hipersensibilitate au raportat antecedente de alergie la macrolide. Fidaxomicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu alergie cunoscută la macrolide.

Insuficiență renală și hepatică

Din cauza datelor clinice disponibile limitate, fidaxomicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență renală severă sau cu insuficiență hepatică moderată până la severă (vezi pct. 5.2).

Colită pseudomembranoasă sau infecții cu *C. difficile* (CDI) fulminante sau amenințătoare de viață

Din cauza datelor clinice disponibile limitate, fidaxomicina trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu colită pseudomembranoasă sau infecții cu *C. difficile* (CDI) fulminante sau amenințătoare de viață.

Administrarea concomitentă de inhibitori potenți de glicoproteină P

Nu este recomandată administrarea concomitentă de inhibitori potenți de glicoproteină P cum sunt ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamil, dronedarona și amiodarona (vezi

pct. 4.5 și 5.2). În cazul administrării concomitente de fidaxomicină cu inhibitori potenți de glicoproteină P, se recomandă prudență.

DIFICLIR conține sodiu

DIFICLIR conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per 5 ml suspensie, adică este în esență „fără sodiu”.

Copii și adolescenți

Doar un pacient de vârstă sub 6 luni și niciun pacient cu o greutate corporală sub 4 kg nu a fost expus la fidaxomicină în studiile clinice. De aceea, fidaxomicina trebuie utilizată cu precauție la acești pacienți.

Testarea colonizării sau a toxinei *C. difficile* nu este recomandată la copiii cu vârsta mai mică de 1 an din cauza ratei mari de colonizare asimptomatică, cu excepția cazului în care este prezentă diaree severă la sugari cu factori de risc pentru stază, cum ar fi boala Hirschsprung, atrezie anală sau alte tulburări de motilitate severe. Trebuie mereu căutate etiologii alternative și dovedită enterocolita *C. difficile*.

Conținut de benzoat de sodiu

Acest medicament conține 2,5 mg benzoat de sodiu (E 211) în fiecare ml de suspensie orală. Benzoatul de sodiu (E 211) poate crește durata icterului la nou-născuți (cu vârsta de până la 4 săptămâni).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul inhibitorilor P-gp asupra fidaxomicinei

Fidaxomicina este un substrat de P-gp. Administrarea concomitentă de doze unice de inhibitor al P-gp, ciclosporină A și fidaxomicină la voluntari sănătoși a dus la o creștere de 4 ori a C_{max} și respectiv de 2 ori a ASC pentru fidaxomicină și la o creștere de 9,5 ori a C_{max} și respectiv de 4 ori a ASC pentru principalul metabolit activ OP-1118. Deoarece relevanța clinică a acestei creșteri a expunerii este neclară, nu este recomandată administrarea concomitentă a inhibitorilor potenți de P-gp, cum sunt ciclosporină, ketoconazol, eritromicină, claritromicină, verapamil, dronedaronă și amiodaronă (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Efectul fidaxomicinei asupra substraturilor P-gp

Fidaxomicina poate fi un inhibitor ușor până la moderat pentru P-gp intestinală. Fidaxomicina (200 mg de două ori pe zi) a avut un oarecare efect, nu însă și relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la digoxină. Un efect mai mare asupra substraturilor P-gp cu biodisponibilitate mai redusă, mai sensibile la inhibarea P-gp intestinală cum este dabigatranul etexilat nu poate fi exclus.

Efectul fidaxomicinei asupra altor transportori

Fidaxomicina nu are un efect semnificativ clinic asupra expunerii rosuvastatinei, un substrat pentru transportorii OATP2B1 și BCRP. Administrarea concomitentă de 200 mg fidaxomicină de două ori pe zi cu o doză unică de 10 mg rosuvastatină la subiecți sănătoși nu a avut niciun efect semnificativ clinic asupra ASC_{inf} a rosuvastatinei.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate doar la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea fidaxomicinei la femeile gravide sunt inexistente. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere. Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea de fidaxomicină în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu este cunoscut dacă fidaxomicina și metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Nu se anticipează apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați, deoarece expunerea sistemică la fidaxomicină a femeilor care alăptează este scăzută. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu fidaxomicină având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Fidaxomicina nu a avut niciun efect asupra fertilității în studiile la șobolani (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

DIFICLIR nu are efect sau are un efect neglijabil asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse sunt vărsături (1,2%) , greață (2,7%) și constipație (1,2%).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse, clasificate pe aparate, sisteme și organe, asociate cu administrarea de fidaxomicină de două ori pe zi pentru tratamentul infecției cu *C. difficile*, raportate la cel puțin 2 pacienți.

Frecvența reacțiilor adverse se definește astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), necunoscute (nu pot fi estimate pe baza datelor disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse se prezintă în ordinea descrescătoare a severității.

Tabelul 2 . Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		erupție cutanată tranzitorie, prurit	reacții de hipersensibilitate (angioedem, dispnee)
Tulburări metabolice și de nutriție		apetit alimentar scăzut	
Tulburări ale sistemului nervos		amețelă, cefalee, disgeuzie	

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	vărsături, greață, constipație	distensie abdominală, flatulență, xerostomie	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Reacțiile de hipersensibilitate acută, cum sunt angioedemul și dispneea, au fost raportate în timpul experienței de după punerea pe piață (vezi pct.4.3 și 4.4).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea fidaxomicinei au fost evaluate la 136 de pacienți de la naștere până la vârsta mai mică de 18 ani. Frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse la copii sunt de așteptat să fie la fel ca la adulți. În plus față de reacțiile adverse prezentate în tabelul 1, au fost raportate două cazuri de urticarie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate reacții adverse în caz de supradozaj acut pe perioada studiilor clinice sau în timpul experienței de după punerea pe piață. Cu toate acestea, potențialul pentru reacții adverse nu poate fi exclus și măsuri generale de susținere sunt recomandate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antidiareice, agenți antiinflamatori/antibacterieni intestinali
Codul ATC: A07AA12

Mecanism de acțiune

Fidaxomicina este un antibiotic ce aparține clasei de antibiotice macrociclice. Fidaxomicina are activitate bactericidă, inhibând sinteza de ARN de către ARN-polimeraza bacteriană. Interferă cu ARN-polimeraza la un nivel diferit de rifampicină. Inhibarea ARN-polimerazei clostridiale se produce la o concentrație de 20 de ori mai mică decât cea pentru enzima din *E. coli* (1 μM vs. 20 μM), explicând astfel parțial specificitatea semnificativă a activității fidaxomicinei. Fidaxomicina a dovedit că inhibă sporulația *C. difficile in vitro*.

Relația farmacocinetică/farmacodinamică (PK/PD)

Fidaxomicina este un medicament cu acțiune locală. Fiind un agent cu acțiune locală, relația farmacocinetică/farmacodinamică nu a putut fi stabilită, cu toate acestea, datele *in vitro* arată că activitatea bactericidă a fidaxomicinei variază în timp și sugerează că perioada de timp cât se menține CMI ar putea fi parametrul cel mai predictiv pentru eficacitatea clinică.

Valori critice

Fidaxomicina este un medicament cu acțiune topică, care nu poate fi utilizat în tratamentul infecțiilor sistemice; așadar, stabilirea unor valori critice clinice de inhibare nu este relevantă. Valoarea epidemiologică prag pentru fidaxomicină și *C. difficile*, cu izolarea tulpinilor sălbatice din culturi cu caracteristici de rezistență dobândită este $\geq 1,0$ mg/l.

Spectru antimicrobian

Fidaxomicina are un spectru antimicrobian îngust, cu activitate bactericidă împotriva *C. difficile*. Fidaxomicina are pentru *C. difficile* o valoare CMI₉₀ de 0,25 mg/l, iar metabolitul său, OP-118, are o valoare a CMI₉₀ de 8 mg/l. Bacteriile Gram negative sunt prin natura lor nesuscetibile la fidaxomicină.

Efect asupra florei intestinale

Studiile au demonstrat că tratamentul cu fidaxomicină nu a afectat concentrațiile de tulpini *Bacteroides* sau alte componente majore ale florei microbiene din materiile fecale ale pacienților cu infecție cu *C. difficile* (CDI).

Mecanism de rezistență

Nu se cunosc componentele transferabile care să confere rezistență la fidaxomicină. De asemenea, s-a observat rezistența încrucișată cu orice altă clasă de antibiotice, inclusiv cu β -lactami, macrolide, metronidazol, quinolone, rifampicină și vancomicină. Mutațiile specifice ale ARN-polimerazei sunt asociate cu reducerea sensibilității la fidaxomicină.

Eficacitate clinică la adulți

În studiile clinice pivot la pacienții adulți la care s-a utilizat forma farmaceutică comprimat, rata recurenței la 30 de zile după tratament a fost evaluată ca obiectiv final secundar. Rata recurenței (inclusiv recidivele) a fost semnificativ mai mică în cazul fidaxomicinei (14,1%, vs. 26,0% cu IC de 95% de -16,8%, și -6,8%), însă aceste studii nu au fost concepute prospectiv pentru prevenirea unei reinfecții cu o tulpină nouă.

Descrierea grupelor de pacienți din studiile clinice la adulți

În cele două studii clinice pivot privitoare la pacienți cu CDI, 47,9% (479/999) dintre pacienți (populație per protocol) aveau vârsta de ≥ 65 ani și 27,5% (275/999) dintre pacienți au fost tratați cu antibiotice concomitente în cursul perioadei studiului. Douăzeci și patru de procente dintre pacienți întruneau cel puțin unul dintre următoarele trei criterii la momentul inițial în ceea ce privește gradul de severitate: temperatura corpului $> 38,5^\circ\text{C}$, număr leucocite > 15000 sau valoare creatinină $\geq 1,5$ mg/dl. Pacienții cu colită fulminantă și pacienții cu episoade multiple (definite ca mai mult de un episod anterior de CDI în ultimele 3 luni) au fost excluși din studii.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea fidaxomicinei la pacienții copii de la naștere până la vârsta mai mică de 18 ani a fost investigată într-un studiu de grup paralel multicentric, investigator-orb, randomizat, în care 148 pacienți au fost randomizați fie la fidaxomicină, fie la vancomicină într-un raport 2:1. Un total de 30, 49, 40 și 29 de pacienți au fost randomizați în grupele de vârstă de la naștere până la <2 ani, 2 până la <6 ani, 6 până la <12 ani și, respectiv, 12 până la <18 ani. Răspunsul clinic confirmat la 2 zile de la încheierea tratamentului a fost similar între grupul fidaxomicină și vancomicină (77,6% față de 70,5%, cu o diferență punctuală de 7,5% și ÎI 95% pentru diferența de [-7,4%, 23,9%]). Rata de recurență la 30 de zile de la încheierea tratamentului a fost numeric mai mică cu fidaxomicină (11,8% față de 29,0%), însă diferența de rată nu este semnificativă statistic (diferența de punct de -15,8% și 95% ÎI pentru diferența de [-34,5% , 0,5%]). Ambele tratamente au avut un profil de siguranță similar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Nu este cunoscută biodisponibilitatea la om. După administrarea de fidaxomicină comprimate filmate, la adulții sănătoși, C_{max} este de aproximativ 9,88 ng/ml și ASC_{0-t} este de 69,5 ng-h/ml după administrarea a 200 mg de fidaxomicină, cu T_{max} de 1,75 ore. La pacienții cu infecție cu *C. difficile* (CDI), valoarea medie a concentrației plasmatice maxime pentru fidaxomicină și metabolitul său principal OP-1118 tinde să fie de 2 până la 6 ori mai mare decât la adulții sănătoși. S-a observat acumularea plasmatică foarte limitată de fidaxomicină sau OP-1118 după administrarea a 200 mg de fidaxomicină la 12 ore, timp de 10 zile.

C_{max} plasmatică pentru fidaxomicină și OP-1118 a fost de 22% și respectiv 33% mai mică după o masă bogată în grăsimi față de repaus alimentar, dar mărimea expunerii (ASC_{0-t}) a fost echivalentă.

Fidaxomicina și metabolitul OP-1118 sunt substraturi ale P-gp.

Studiile *in vitro* au arătat că fidaxomicina și metabolitul său OP-1118 sunt inhibitori ai transportorilor BCRP, MRP2 și OATP2B1, dar nu au fost identificați ca substraturi. În condițiile utilizării clinice, fidaxomicina nu are niciun efect relevant clinic asupra expunerii rosuvastatinei, un substrat pentru OATP2B1 și BCRP (vezi pct. 4.5). Relevanța clinică a inhibării MRP2 nu este cunoscută încă.

Distribuție

La om, volumul de distribuție este necunoscut, datorită absorbției foarte limitate a fidaxomicinei.

Metabolizare

Nu s-a realizat analiza extensivă a metaboliților în plasmă, datorită nivelului redus de absorbție sistemică a fidaxomicinei. Un metabolit principal, OP-1118, se formează prin hidroliza esterului de izobutiril. Studiile metabolismului *in vitro* au arătat că formarea de OP-1118 nu este dependentă de enzimele CYP450. Acest metabolit are, de asemenea, activitate antimicrobiană (vezi pct. 5.1).

Fidaxomicina nu induce sau inhibă enzimele CYP450 *in vitro*.

Eliminare

După o singură doză de 200 mg de fidaxomicină, cea mai mare parte din medicamentul administrat (peste 92%) s-a regăsit în materiile fecale sub formă de fidaxomicină sau metabolitul său OP-1118 (66%). Nu au fost descrise principalele căi de eliminare pentru fidaxomicina disponibilă la nivel sistemic. Eliminarea prin urină este neglijabilă (< 1%). S-au detectat numai cantități foarte mici de OP-1118 și nu de fidaxomicină în urină, la om. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru fidaxomicină este de aproximativ 8-10 ore.

Grupe speciale de pacienți

Copii și adolescenți

După administrarea suspensiei orale, nivelurile plasmatice medii (abatere standard) la pacienții copii de la naștere la mai puțin de 18 ani au fost 34,60 (57,79) ng/ml și 102,38 (245,19) ng/ml pentru fidaxomicină și principalul său metabolit OP-1118, respectiv, la 1 până la 5 ore după doză.

Vârstnici

Concentrația plasmatică pare să fie crescută la pacienții vârstnici (vârsta \geq de 65 de ani).

Concentrațiile de fidaxomicină și OP-1118 au fost de aproximativ 2 ori mai mari la pacienții cu vârsta \geq de 65 de ani comparativ cu pacienții cu vârsta < de 65 de ani. Această diferență nu a fost considerată clinic relevantă.

Boală inflamatorie intestinală

Datele dintr-un studiu deschis cu un singur braț la pacienții adulți cu CDI, cu boală inflamatorie intestinală concomitentă (IBD) utilizând forma farmaceutică comprimate, nu au indicat diferențe majore în concentrațiile plasmatice ale fidaxomicinei sau ale principalului său metabolit OP-1118 la pacienții cu IBD comparativ cu pacienții fără IBD în alte studii. Concentrațiile plasmatice maxime ale fidaxomicinei și OP 1118 la pacienții cu CDI, cu IBD concomitent, s-au situat în intervalul de valori constatate la pacienții cu CDI fără IBD.

Insuficiență hepatică

Date limitate din studiile clinice de fază III de la pacienți adulți cu istoric activ de ciroză hepatică cronică utilizând formularea de comprimate au arătat că valorile mediane ale concentrațiilor plasmatice pentru fidaxomicină și OP-1118 ar putea fi de aproximativ 2 ori mai mari, respectiv de 3 ori mai mari, comparativ cu pacienții fără ciroză.

Insuficiență renală

Datele limitate de la pacienții adulți utilizând forma farmaceutică comprimate sugerează că nu există nicio diferență majoră în concentrația plasmatică de fidaxomicină sau OP-1118 între pacienții cu funcție renală redusă (clearance-ul creatininei < 50 ml/min) și pacienții cu funcție renală normală (clearance-ul creatininei ≥ 50 ml/min).

Sexul, greutatea corporală și rasa

Datele limitate sugerează că sexul, greutatea corporală și rasa nu au influențat majoră asupra concentrației plasmatice de fidaxomicină sau OP-1118.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere.

Parametrii de reproducere și fertilitate nu au prezentat nicio modificare semnificativă statistic la șobolanii care au primit fidaxomicină în doze de până la 6,3 mg/kg/zi (intravenos).

Nu au fost observate organe țintă pentru toxicitate la animalele tinere și nu au fost observate riscuri potențiale importante în studiile nonclinice care ar putea fi relevante pentru pacienții copii.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Celuloză, microcristalină
Glicolat de amidon de sodiu
Gumă xantan
Acid citric
Citrat de sodiu
Benzoat de sodiu (E211)
Sucraloză
Aroma mixtă de fructe de pădure

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Suspensia reconstituită este stabilă timp de 12 zile la frigider (2°C - 8°C).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
Pentru condițiile de depozitare după reconstituire, vezi secțiunea 6.3.

Păstrați în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon de sticlă brună cu capac din polipropilenă securizat pentru copii într-o pungă de aluminiu care conține 7,7 g de granule pentru suspensie orală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

DIFICLIR granule pentru suspensie orală trebuie să fie reconstituit de către un farmacist sau un alt profesionist din domeniul sănătății înainte de a se elibera pacientului. Pacienții sau aparținătorii nu trebuie să pregătească suspensia orală acasă.

Instrucțiuni de reconstituire:

1. Agitați flaconul de sticlă pentru a vă asigura că granulele se mișcă în mod liber și nu a avut loc nicio aglomerare a granulelor.
2. Măsurați 105 ml de apă purificată și adăugați în flaconul de sticlă. Rețineți că stabilitatea granulelor de fidaxomicină suspendate în apă minerală, apă de la robinet sau alte lichide nu a fost stabilită.
3. Închideți flaconul de sticlă și agitați puternic timp de cel puțin 1 minut.
4. Verificați dacă în lichidul rezultat nu au rămas granule aglomerate în partea de jos a sticlei sau niciun fel de bulgări. Dacă se observă granule aglomerate sau orice bulgări, se agită din nou flaconul de sticlă timp de cel puțin 1 minut.
5. Lăsați flaconul în picioare timp de 1 minut.
6. Verificați dacă se obține o suspensie omogenă.
7. Scrieți data expirării suspensiei reconstituite pe eticheta flaconului (termenul de valabilitate al suspensiei reconstituite este de 12 zile).
8. Depozitați flaconul la temperatura frigorifică (2-8° C) înainte și în timpul utilizării.
9. Selectați o seringă orală și un adaptor pentru flacon adecvate pentru administrarea medicamentelor lichide pentru a măsura doza corectă.

După reconstituire, suspensia (110 ml) va apărea ca o suspensie albă până la alb-gălbui.

O seringă orală și un adaptor adecvat disponibile în comerț, potrivite pentru administrarea medicamentelor lichide trebuie să fie selectate de către profesionistul în domeniul sănătății pentru a permite pacientului sau aparținătorului să măsoare doza corectă. Adaptorul trebuie să fie potrivit utilizării în combinație cu seringă orală selectată și să se potrivească dimensiunii gâtului flaconului, de exemplu, un adaptor press-in pentru sticle (27 mm) sau un adaptor universal pentru sticle.

În cazul în care tratamentul cu fidaxomicină a fost inițiat în spital și pacientul este externat înainte de încheierea tratamentului din spital, pacientului trebuie să i se asigure suspensia orală și o seringă și un adaptor oral adecvat. Pacienții sau aparținătorii nu trebuie să pregătească suspensia orală la acasă.

Capacitatea de seringă orală recomandată pentru măsurarea dozei de suspensie orală este prezentată în tabelul de mai jos.

Tabelul 3. Sugestii de capacitate seringă pentru administrare orală pentru dozare precisă

Volumul de dozare prescris	Capacitate recomandată pentru seringă orală
1 ml	Seringă orală 1 ml
2 – 5 ml	Seringă orală 5 ml

Dacă este posibil, marcați sau evidențiați gradarea corespunzătoare dozei adecvate (conform tabelului de dozare din secțiunea 4.2) pe seringă orală.

Administrare prin tub de alimentare enteral:

În cazul administrării folosind un tub de alimentare enterală, un profesionist din domeniul sănătății trebuie să selecteze un tub adecvat disponibil în comerț. S-au dovedit a fi compatibile tuburile de alimentare din policlorură de vinil (PVC) și poliuretan (PUR) compatibile cu suspensia orală. Mărimea recomandată a tubului de alimentare enterală și volumul de apă la scurs sunt furnizate în tabelul de mai jos.

Tabelul 4: Dimensiunea recomandată a tubului de alimentare enterală și volumul de scurgere

Dimensiunea recomandată a tubului (diametrul)	Volumul recomandat de scurgere*
4 Fr	cel puțin 1 mL
5 Fr	cel puțin 2 mL
6 – 7 Fr	cel puțin 3 mL
8 Fr	cel puțin 4 mL

* Bazat pe tuburi de 120 cm

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/733/005

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 5 decembrie 2011

Data reînnoirii autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

DIFICLIR comprimate filmate

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Germania

DIFICLIR granule pentru suspensie orală

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS-uri)

Cerințele pentru depunerea RPAS-urilor pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DIFICLIR 200 mg comprimate filmate
fidaxomicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține 200 mg de fidaxomicină.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

100 x 1 comprimate filmate.
20 x 1 comprimate filmate.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/733/003 100 x 1 comprimate filmate
EU/1/11/733/004 20 x 1 comprimate filmate

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

dificlir 200 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
BLISTER**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DIFICLIR 200 mg comprimate filmate
fidaxomicină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tillotts

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DIFICLIR 40 mg/ml granule pentru suspensie orală
fidaxomicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml suspensie reconstituită conține fidaxomicină 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține benzoat de sodiu (E211). A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule pentru suspensie orală

1 flacon conține 7,7 g granule sau 110 ml suspensie orală după reconstituire

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru utilizare orală după reconstituire.

Agitați bine înainte de utilizare.

Folosiți seringă și adaptorul oral furnizate de farmacistul dumneavoastră sau de profesionistul în domeniul sănătății.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Suspensia reconstituită poate fi păstrată 12 zile.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrați în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Suspensia reconstituită: a se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Germania

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/733/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

dificlir 40 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR
PLIC ȘI FLACON**

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

DIFICLIR 40 mg/ml granule pentru suspensie orală
fidaxomicină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

1 ml suspensie reconstituită conține fidaxomicină 40 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține benzoat de sodiu (E211). **A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Granule pentru suspensie orală
1 flacon conține 7,7 g granule sau 110 ml suspensie orală după reconstituire

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru utilizare orală după reconstituire.
Agitați bine înainte de utilizare.
Folosiți seringă și adaptorul oral furnizate de farmacistul dumneavoastră sau de profesionistul în domeniul sănătății.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP
Suspensia reconstituită poate fi păstrată 12 zile.
Data de expirare a suspensiei reconstituite:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

Păstrați în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.
Suspensia reconstituită: a se păstra la frigider.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Tillotts

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/11/733/005

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

DIFICLIR 200 mg comprimate filmate fidaxomicină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este DIFICLIR și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați DIFICLIR
3. Cum să luați DIFICLIR
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează DIFICLIR
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este DIFICLIR și pentru ce se utilizează

DIFICLIR este un antibiotic care conține substanța activă fidaxomicină.

DIFICLIR comprimate filmate se folosește la adulți, adolescenți și copiii cu greutatea de cel puțin 12,5 kg pentru tratamentul infecțiilor mucoasei colonului (intestinul gros) cu o anumită bacterie denumită *Clostridioides difficile*. Această afecțiune gravă se poate manifesta cu diaree severă, dureroasă. DIFICLIR acționează distrugând bacteriile care cauzează infecția și ajută la reducerea diareii asociate.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați DIFICLIR

Nu luați DIFICLIR:

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la fidaxomicină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (prezentate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați DIFICLIR, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă credeți că ați putea avea o reacție alergică severă, cum sunt dificultăți la respirație (dispnee), umflare a feței sau gâtului (angioedem), erupție severă și trecătoare pe piele, mâncărime severă (prurit) sau urticarie severă, întrerupeți administrarea DIFICLIR și contactați de urgență medicul dumneavoastră, farmacistul sau departamentul de urgențe al spitalului din apropiere (vezi pct.4).

Dacă sunteți alergic la macrolide (o clasă de antibiotice), cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament pentru a afla dacă acest medicament este potrivit pentru dumneavoastră.

Dacă aveți o afecțiune la rinichi sau la ficat, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă acest medicament este potrivit pentru dumneavoastră.

Există date limitate disponibile despre utilizarea fidaxomicinei în cazuri de afecțiuni severe (cum este colita pseudomembranoasă). Medicul dumneavoastră este în măsură să știe dacă afecțiunea dumneavoastră se încadrează în categoria bolilor severe și vă va spune dacă acest medicament este potrivit pentru dumneavoastră.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu o greutate corporală sub 12,5 kg, deoarece acești copii necesită o doză redusă. Pentru dozarea adecvată la acești pacienți, poate fi utilizat DIFICLIR granule pentru suspensie orală.

DIFICLIR împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Concentrația din sânge a DIFICLIR poate fi influențată de alte medicamente pe care le luați, și concentrația din sânge a altor medicamente poate fi modificată de administrarea de DIFICLIR. Astfel de medicamente sunt, de exemplu:

- ciclosporina (medicament folosit pentru atenuarea reacțiilor de imunitate ale corpului, folosit de exemplu după un transplant de organ sau de măduvă osoasă, în cazul psoriazisului sau eczemei, sau pentru artrită reumatoidă sau sindrom nefrotic).
- ketoconazol (medicament folosit pentru tratarea infecțiilor fungice)
- eritromicina (medicament folosit pentru tratarea infecțiilor de la nivelul urechilor, nasului, gâtului, toracelui și de pe piele)
- claritromicina (medicament folosit pentru tratarea infecțiilor de la nivelul toracelui, infecțiilor din gât și celor ale sinusurilor, infecțiilor pielii și ale țesuturilor și infecției cu *Helicobacter pylori* asociată cu ulcer duodenal sau gastric)
- verapamil (medicament folosit pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau prevenirii episoadelor de durere în piept sau folosit în urma unui infarct miocardic pentru prevenirea unui alt infarct miocardic)
- dronedarona și amiodarona (medicamente folosite pentru controlul bătailor inimii)
- dabigatran etoxilat (medicament folosit pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge după chirurgie de înlocuire la șold sau genunchi)

Nu trebuie să luați DIFICLIR în același timp cu unul dintre aceste medicamente, decât dacă medicul dumneavoastră vă sfătuiește altfel. Dacă luați unul dintre aceste medicamente, vă rugăm să cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să luați DIFICLIR dacă sunteți gravidă, decât dacă medicul dumneavoastră vă sfătuiește altfel.

Aceasta deoarece nu se știe dacă fidaxomicina poate avea efecte nedorite pentru copilul dumneavoastră.

Dacă sunteți gravidă sau credeți că sunteți gravidă adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă fidaxomicina ajunge în laptele matern, dar acest lucru nu este de așteptat.

Dacă alăptați adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte să luați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se anticipează ca DIFICLIR să vă afecteze abilitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

DIFICLIR conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică este în esență „fără sodiu”.

3. Cum să luați DIFICLIR

Luți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată pentru pacienții cu greutatea de cel puțin 12,5 kg este de un comprimat (200 mg) de două ori pe zi (un comprimat la fiecare 12 ore) timp de 10 zile.

Înghiți comprimatele întregi, cu un pahar cu apă. Puteți să luați DIFICLIR înainte de masă, în timpul mesei sau după masă.

La pacienții cu o greutate corporală mai mică de 12,5 kg, trebuie utilizat DIFICLIR granule pentru suspensie orală. Această formă a acestui medicament (suspensie orală) poate fi de asemenea mai potrivită pentru pacienții cu peste 12,5 kg; întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul.

Dacă luați mai mult DIFICLIR decât trebuie

Dacă ați luat mai multe comprimate decât v-a fost recomandat, discutați cu medicul. Luați cutia medicamentului cu dumneavoastră, astfel încât medicul să știe ce ați luat.

Dacă uitați să luați DIFICLIR

Luți medicamentul imediat ce v-ați amintit, cu excepția cazului în care se apropie momentul administrării dozei următoare, situație în care nu mai luați doza uitată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să luați DIFICLIR

Nu opriți tratamentul cu DIFICLIR, decât dacă medicul dumneavoastră v-a recomandat acest lucru. Continuați să luați medicamentul până la terminarea perioadei de tratament, chiar dacă vă simțiți mai bine. Dacă încetați să luați medicamentul prea devreme, infecția ar putea să revină.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Poate apărea o reacție alergică severă, reprezentată prin dificultăți la respirație (dispnee), umflare a feței sau gâtului (angioedem), erupție severă și trecătoare pe piele sau mâncărime severă (prurit) (vezi pct.2). Dacă apar astfel de reacții, întrerupeți administrarea DIFICLIR și contactați de urgență medicul dumneavoastră, farmacistul sau departamentul de urgențe al spitalului din apropiere

Cele mai **frecvente reacții adverse (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane)** sunt:

- vărsăturile
- greața
- constipația.

Alte reacții adverse pot fi:

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- scăderea poftei de mâncare
- amețeli, durere de cap
- uscăciunea gurii, alterarea gustului (disgeuzie)
- senzația de balonare, vânturi (flatulență)
- erupție trecătoare pe piele, mâncărimi (prurit)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- umflare a feței și gâtului (angioedem), dificultăți la respirație (dispnee)

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

- urticarie

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează DIFICLIR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după "EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține DIFICLIR

- Substanța activă este fidaxomicină. Fiecare comprimat filmat conține 200 mg de fidaxomicină.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: celuloză microcristalină, amidon pregelatinizat, hidroxipropil celuloza, hidroxitoluen butilat, amidon sodic glicozilat și stearat de magneziu
Învelișul filmat: polivinil alcool, dioxid de titan (E 171), talc, polietilen glicol și lecitină (soia)

Cum arată DIFICLIR și conținutul ambalajului

DIFICLIR 200 mg comprimate filmate sunt comprimate sub formă de capsulă, de culoare albă până la aproape-albă având inscripționat pe una dintre fețe "FDX" și pe cealaltă "200".

DIFICLIR este disponibil în:

100 x 1 blister Al/Al perforat pentru fiecare comprimat.

20 x 1 blister Al/Al perforat pentru fiecare comprimat.

DIFICLIR este de asemenea disponibil sub formă de granule pentru suspensie orală.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Germania

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

DIFICLIR 40 mg/ml granule pentru suspensie orală fidaxomicină

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea pot fi și reacții adverse care nu sunt menționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este DIFICLIR și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați DIFICLIR
3. Cum să luați DIFICLIR
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează DIFICLIR
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este DIFICLIR și pentru ce se utilizează

DIFICLIR este un antibiotic care conține substanța activă fidaxomicină.

DIFICLIR suspensie orală se folosește la adulți, adolescenți și copii de la naștere până la vârsta de mai puțin de 18 ani pentru tratamentul infecțiilor mucoasei colonului (intestinul gros) cu o anumită bacterie denumită *Clostridioides difficile*. Această afecțiune gravă se poate manifesta cu diaree severă, dureroasă.

DIFICLIR acționează distrugând bacteriile care cauzează infecția și ajută la reducerea diareii asociate.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați DIFICLIR

Nu luați DIFICLIR:

- dacă sunteți alergic (hipersensibil) la fidaxomicină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (prezentate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați DIFICLIR, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Dacă credeți că ați putea avea o reacție alergică severă, cum sunt dificultăți la respirație (dispnee), umflare a feței sau gâtului (angioedem), erupție severă și trecătoare pe piele sau mâncărime severă (prurit) sau urticarie severă, întrerupeți administrarea DIFICLIR și contactați de urgență medicul dumneavoastră, farmacistul sau departamentul de urgențe al spitalului din apropiere (vezi pct.4).

Dacă sunteți alergic la macrolide (o clasă de antibiotice), cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament pentru a afla dacă acest medicament este potrivit pentru dumneavoastră.

Dacă aveți o afecțiune la rinichi sau la ficat, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a utiliza acest medicament. Medicul dumneavoastră vă va spune dacă acest medicament este potrivit pentru dumneavoastră.

Există date limitate disponibile despre utilizarea fidaxomicinei în cazuri de afecțiuni severe (cum este colita pseudomembranoasă). Medicul dumneavoastră este în măsură să știe dacă afecțiunea dumneavoastră se încadrează în categoria bolilor severe și vă va spune dacă acest medicament este potrivit pentru dumneavoastră.

DIFICLIR împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Concentrația din sânge a DIFICLIR poate fi influențată de alte medicamente pe care le luați, și concentrația din sânge a altor medicamente poate fi modificată de administrarea de DIFICLIR. Astfel de medicamente sunt, de exemplu:

- ciclosporina (medicament folosit pentru atenuarea reacțiilor de imunitate ale corpului, folosit de exemplu după un transplant de organ sau de măduvă osoasă, în cazul psoriazisului sau eczemei, sau pentru artrită reumatoidă sau sindrom nefrotic).
- ketoconazol (medicament folosit pentru tratarea infecțiilor fungice)
- eritromicina (medicament folosit pentru tratarea infecțiilor de la nivelul urechilor, nasului, gâtului, toracelui și de pe piele)
- claritromicina (medicament folosit pentru tratarea infecțiilor de la nivelul toracelui, infecțiilor din gât și celor ale sinusurilor, infecțiilor pielii și ale țesuturilor și infecției cu *Helicobacter pylori* asociată cu ulcer duodenal sau gastric)
- verapamil (medicament folosit pentru tratarea tensiunii arteriale mari sau prevenirii episoadelor de durere în piept sau folosit în urma unui infarct miocardic pentru prevenirea unui alt infarct miocardic)
- dronedarona și amiodarona (medicamente folosite pentru controlul bătailor inimii)
- dabigatran etoxilat (medicament folosit pentru prevenirea formării cheagurilor de sânge după chirurgie de înlocuire la șold sau genunchi)

Nu trebuie să luați DIFICLIR în același timp cu unul dintre aceste medicamente, decât dacă medicul dumneavoastră vă sfătuiește altfel. Dacă luați unul dintre aceste medicamente, vă rugăm să cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.

Sarcina și alăptarea

Nu trebuie să luați DIFICLIR dacă sunteți gravidă, decât dacă medicul dumneavoastră vă sfătuiește altfel.

Aceasta deoarece nu se știe dacă fidaxomicina poate avea efecte nedorite pentru copilul dumneavoastră.

Dacă sunteți gravidă sau credeți că sunteți gravidă adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu se cunoaște dacă fidaxomicina ajunge în laptele matern, dar acest lucru nu este de așteptat. Dacă alăptați adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte să luați acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se anticipează ca DIFICLIR să vă afecteze abilitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

DIFICLIR conține benzoat de sodiu (E211)

Acest medicament conține 2,5 mg benzoat de sodiu (E 211) în fiecare ml de suspensie orală.

Benzoatul de sodiu (E 211) poate crește durata icterului (îngălbenirea pielii și a ochilor) la nou-născuți (cu vârsta de până la 4 săptămâni).

DIFICLIR conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per comprimat, adică este în esență „fără sodiu”.

3. Cum să luați DIFICLIR

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul dumneavoastră vă va determina doza în funcție de greutatea dumneavoastră.

Doza recomandată pentru pacienții cu o greutate de cel puțin 12,5 kg este de 200 mg (5 ml suspensie orală) administrată de două ori pe zi (o dată la 12 ore) timp de 10 zile. O altă formă a acestui medicament (comprimate) poate fi mai potrivită pentru adulți și copiii mai mari (de exemplu, adolescenți); întrebați medicul sau farmacistul.

Doza recomandată pentru copii în funcție de greutatea corporală este următoarea:

Greutatea pacientului	Mg per doză (la fiecare 12 ore)	Volumul de suspensie orală cu fidaxomicină (la fiecare 12 ore)
< 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

Puteți să luați DIFICLIR înainte de masă, în timpul mesei sau după masă.

Cum să luați doza de DIFICLIR folosind o seringă orală

Farmacistul sau profesionistul în domeniul sănătății va pregăti DIFICLIR suspensie orală înainte de a vi-o oferi. Dacă medicamentul nu vă este furnizat sub formă de suspensie, vă rugăm să contactați farmacistul sau profesionistul în domeniul sănătății.

Instrucțiuni de utilizare:

Folosiți seringă și adaptorul oral furnizate de farmacist sau profesionist în domeniul sănătății pentru a vă asigura că măsurați cantitatea corectă. Dacă nu vi s-a furnizat o seringă orală și un adaptor, vă rugăm să contactați farmacistul sau profesionistul în domeniul sănătății.

Farmacistul vă va sfătui cum să măsurați medicamentul folosind seringă orală. Vă rugăm să consultați instrucțiunile de mai jos înainte de a utiliza suspensia DIFICLIR.

1. Luați flaconul din frigider cu 15 minute înainte de administrare.
2. După 15 minute, agitați flaconul ușor de 10 ori și lăsați sticla să stea dreaptă timp de 1 minut.
3. Verificați dacă lichidul este uniform și nu conține bulgări (adică omogen).
4. Scoateți capacul și atașați adaptorul conform instrucțiunilor farmacistului sau profesionistului în domeniul sănătății.
5. Introduceți vârful seringii orale în adaptor până când acesta este fixat.
6. Răsturnați flaconul de 3 ori și întoarceți flaconul cu susul în jos, astfel încât seringă să fie în partea de jos.
7. Trageți înapoi pistonul seringii orale pentru a retrage din sticla răsturnată cantitatea prescrisă de medicul dumneavoastră.
8. Lăsați seringă pe loc și rotiți sticla în poziție verticală, asigurându-vă că pistonul nu se mișcă. Scoateți ușor seringă din adaptor și confirmați că a fost măsurată doza corespunzătoare.
9. Distribuți încet suspensia orală direct în gura pacientului până când este administrat tot medicamentul lichid.
10. Dacă vi s-a oferit un adaptor press-in, lăsați adaptorul flaconului în gâtul flaconului sau urmați instrucțiunile farmacistului sau profesionistului din domeniul sănătății..
11. După administrare, păstrați suspensia rămasă într-un frigider. Pentru a permite reutilizarea seringii orale, spălați seringă cu apă potabilă caldă (minim de 3 ori) sau până când apa limpede iese din seringă. Uscați suprafețele externe și interne cât mai mult posibil. Se lasă la uscat până la utilizarea ulterioară.

Dacă ați început să utilizați acest medicament într-un spital, farmacistul sau profesionistul în domeniul sănătății vă va oferi suspensia, seringă orală și adaptorul la externare.

Dacă luați mai mult DIFICLIR decât trebuie

Dacă ați luat mai mult din suspensia orală decât v-a fost recomandat, discutați cu medicul. Luați cutia medicamentului cu dumneavoastră, astfel încât medicul să știe ce ați luat.

Dacă uitați să luați DIFICLIR

Luați suspensia orală imediat ce v-ați amintit, cu excepția cazului în care se apropie momentul administrării dozei următoare, situație în care nu mai luați doza uitată. Nu luați o doză dublă pentru a compensa o doză uitată.

Dacă încetați să luați DIFICLIR

Nu opriți tratamentul cu DIFICLIR, decât dacă medicul dumneavoastră v-a recomandat acest lucru. Continuați să luați medicamentul până la terminarea perioadei de tratament, chiar dacă vă simțiți mai bine. Dacă încetați să luați medicamentul prea devreme, infecția ar putea să revină.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Poate apărea o reacție alergică severă, reprezentată prin dificultăți la respirație (dispnee), umflare a feței sau gâtului (angioedem), erupție severă și trecătoare pe piele sau mâncărime severă (prurit) (vezi pct.2). Dacă apar astfel de reacții, întrerupeți administrarea DIFICLIR și contactați de urgență medicul dumneavoastră, farmacistul sau departamentul de urgențe al spitalului din apropiere.

Cele mai frecvente reacții adverse (pot afecta cel mult 1 din 10 persoane) sunt:

- vărsăturile
- greața
- constipația.

Alte reacții adverse pot fi:

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane)

- scăderea poftei de mâncare
- amețeli, durere de cap
- uscăciunea gurii, alterarea gustului (disgeuzie)
- senzația de balonare, vânturi (flatulență)
- erupție trecătoare pe piele, mâncărime (prurit)

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- umflare a feței și gâtului (angioedem), dificultăți la respirație (dispnee)

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

- urticarie

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează DIFICLIR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie după "EXP". Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

DIFICLIR vă va fi furnizat sub formă de suspensie, care poate fi păstrată până la 12 zile la 2°C - 8°C (la frigider). Nu utilizați suspensia după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține DIFICLIR

- Substanța activă este fidaxomicină.
- Celelalte componente sunt: celuloză microcristalină, glicolat de amidon de sodiu, gumă de xantan, acid citric, citrat de sodiu, benzoat de sodiu (vezi pct. 2), sucraloză și aromă de fructe de pădure

Cum arată DIFICLIR și conținutul ambalajului

DIFICLIR se prezintă într-un flacon de sticlă brună sub formă de granule de culoare albă până la alb-gălbui pentru suspensie orală. DIFICLIR vă va fi furnizat sub formă de suspensie de către farmacistul sau profesionistul din domeniul sănătății, care va apărea ca o suspensie albă până la alb-gălbui. Ambalajul nu conține seringă orală și adaptor pentru utilizare cu acest medicament. Acestea vă vor fi furnizate de către farmacistul dumneavoastră sau de către un alt profesionist din domeniul sănătății.

DIFICLIR este de asemenea disponibil sub formă de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Germania

Fabricantul

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Germania

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Instrucțiuni de reconstituire:

1. Agitați flaconul de sticlă pentru a vă asigura că granulele se mișcă în mod liber și nu a avut loc nicio aglomerare a granulelor.
2. Măsurați 105 ml de apă purificată și adăugați în flaconul de sticlă. Rețineți că stabilitatea granulelor de fidaxomicină suspendate în apă minerală, apă de la robinet sau alte lichide nu a fost stabilită.
3. Închideți flaconul de sticlă și agitați puternic timp de cel puțin 1 minut.
4. Verificați dacă în lichidul rezultat nu au rămas granule aglomerate în partea de jos a sticlei sau niciun fel de bulgări. Dacă se observă granule aglomerate sau orice bulgări, se agită din nou flaconul de sticlă timp de cel puțin 1 minut.
5. Lăsați flaconul în picioare timp de 1 minut.
6. Verificați dacă se obține o suspensie omogenă.
7. Scrieți data expirării suspensiei reconstituite pe eticheta flaconului (termenul de valabilitate al suspensiei reconstituite este de 12 zile).
8. Depozitați flaconul la temperatura frigorifică (2-8 ° C) înainte și în timpul utilizării.
9. Selectați o seringă orală și un adaptor pentru flacon adecvate pentru administrarea medicamentelor lichide pentru a măsura doza corectă.

DIFICLIR granule pentru suspensie orală va apărea ca o suspensie albă până la alb-gălbui după reconstituire.

O seringă orală și un adaptor adecvat disponibile în comerț, potrivite pentru administrarea medicamentelor lichide trebuie să fie selectate de către profesionistul în domeniul sănătății pentru a permite pacientului sau aparținătorului să măsoare doza corectă. Adaptorul trebuie să fie potrivit utilizării în combinație cu seringă orală selectată și să se potrivească dimensiunii gâtului flaconului, de exemplu, un adaptor press-in pentru sticle (27 mm) sau un adaptor universal pentru sticle. În cazul în care tratamentul cu DIFICLIR a început într-un cadru clinic (în spital) și pacientul este externat înainte de încheierea tratamentului din spital, pacientului trebuie să i se asigure suspensia orală și o seringă și un adaptor oral adecvat. Pacienții sau aparținătorii nu trebuie să pregătească suspensia orală la acasă.

Capacitatea de seringă orală recomandată pentru măsurarea dozei de suspensie orală DIFICLIR este prezentată în tabelul de mai jos.

Tabelul 3. Sugestii de capacitate seringă pentru administrare orală pentru dozare precisă

Volumul de dozare prescris	Capacitate recomandată pentru seringă orală
1 ml	Seringă orală 1 ml
2 – 5 ml	Seringă orală 5 ml

Dacă este posibil, marcați sau evidențiați gradarea corespunzătoare dozei adecvate (conform tabelului de dozare de la pct. 3) pe seringă orală.

Administrare prin tub de alimentare enteral:

În cazul administrării folosind un tub de alimentare enterală, un profesionist din domeniul sănătății trebuie să selecteze un tub adecvat disponibil în comerț. S-au dovedit a fi compatibile tuburile de alimentare din policlorură de vinil (PVC) și poliuretanic (PUR) compatibile cu suspensia orală. Mărimea recomandată a tubului de alimentare enterală și volumul de apă la scurs sunt furnizate în tabelul de mai jos.

Dimensiunea recomandată a tubului de alimentare enterală și volumul de scurgere

Dimensiunea recomandată a tubului (diametrul)	Volumul recomandat de scurgere*
4 Fr	cel puțin 1 mL
5 Fr	cel puțin 2 mL
6 – 7 Fr	cel puțin 3 mL
8 Fr	cel puțin 4 mL

* Bazat pe tuburi de 120 cm