

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DIFICLIR 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 200 mg Fidaxomicin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Kapselförmige, 14 mm lange Tabletten mit weißer bis grauweißer Färbung und der Prägung „FDX“ auf der einen und „200“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DIFICLIR Filmtabletten werden angewendet zur Behandlung von *Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Standard-Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg (eine Tablette) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage (siehe Abschnitt 5.1).

DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen kann für erwachsene Patienten angewendet werden, die Schwierigkeiten beim Schlucken von Tabletten haben.

Verlängerte gepulste Dosierung

Zweimal täglich eine Fidaxomicin 200 mg Tablette an den Tagen 1-5 (keine Einnahme einer Tablette an Tag 6), dann jeden zweiten Tag einmal täglich an den Tagen 7-25 (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn eine Einnahme vergessen wurde, sollte die vergessene Tablette so bald wie möglich eingenommen werden, oder, wenn es fast Zeit für die nächste Einnahme ist, sollte die vergessene Tablette gar nicht mehr eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten (siehe Abschnitt 5.2)

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die empfohlene Dosis bei Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg beträgt 200 mg zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage unter Anwendung der Filmtabletten oder des Granulats zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Für Patienten mit einem Körpergewicht von unter 12,5 kg wird eine reduzierte Dosis empfohlen. Siehe Fachinformation für DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Art der Anwendung

DIFICLIR ist zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollen im Ganzen mit Wasser eingenommen werden.

Sie können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerer Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine schwere allergische Reaktion während der Behandlung mit Fidaxomicin auftritt, soll das Arzneimittel abgesetzt und geeignete Maßnahmen sollen ergriffen werden.

Einige Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen berichteten über eine Allergie gegen Makrolide in der Vorgeschichte. Fidaxomicin sollte bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Makrolide mit Vorsicht angewendet werden.

Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion

Da nur begrenzte klinische Daten vorliegen, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Pseudomembranöse Kolitis, fulminante oder lebensbedrohliche CDI

Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte Fidaxomicin bei Patienten mit pseudomembranöser Kolitis sowie fulminanter oder lebensbedrohlicher CDI mit Vorsicht angewendet werden.

Gleichzeitige Gabe von potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Gabe von potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron und Amiodaron wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2). Bei gleichzeitiger Anwendung von Fidaxomicin mit potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren ist Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien hat nur ein Patient im Alter von unter 6 Monaten Fidaxomicin erhalten. Daher sollte die Behandlung von Patienten im Alter von unter 6 Monaten mit Vorsicht erfolgen.

Eine Untersuchung auf *C. difficile* Kolonisation oder Toxine wird bei Kindern, die jünger als 1 Jahr sind, aufgrund einer hohen asymptomatischen Kolonisation nicht empfohlen, es sei denn, dass bei Säuglingen mit Risikofaktoren für Stauungen wie die Hirschsprung-Krankheit, operierte Analatresie oder andere schwere Motilitätsstörungen ein starker Durchfall vorliegt. Alternative Ätiologien sollten immer gesucht und eine *C. difficile* Enterokolitis nachgewiesen sein.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von P-gp-Inhibitoren auf Fidaxomicin

Fidaxomicin ist ein Substrat von P-gp. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis des P-gp-Inhibitors Ciclosporin A zusammen mit einer Einzeldosis Fidaxomicin bei gesunden Probanden resultierte in einem 4- bzw. 2-fachen Anstieg der C_{max} und AUC von Fidaxomicin sowie in einem 9,5- bzw. 4-fachen Anstieg der C_{max} und AUC des aktiven Hauptmetaboliten OP-1118. Da die klinische Relevanz dieser erhöhten Exposition unklar ist, wird eine gleichzeitige Gabe von starken P-gp-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron und Amiodaron nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Einfluss von Fidaxomicin auf P-gp-Substrate

Fidaxomicin ist möglicherweise ein leichter bis moderater Inhibitor von intestinalem P-gp. Fidaxomicin (200 mg zweimal täglich) hatte einen geringen, jedoch klinisch nicht relevanten Einfluss auf die Digoxin-Exposition. Allerdings kann ein stärkerer Effekt auf P-gp-Substrate mit geringerer Bioverfügbarkeit und höherer Sensitivität gegenüber intestinaler P-gp-Inhibition wie Dabigatranetexilat nicht ausgeschlossen werden.

Einfluss von Fidaxomicin auf andere Transporter

Fidaxomicin hat keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Exposition von Rosuvastatin, einem Substrat für die Transporter OATP2B1 und BCRP. Die gleichzeitige Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin zweimal täglich und einer Einzeldosis von 10 mg Rosuvastatin bei gesunden Probanden hatte keine klinisch signifikante Auswirkung auf die AUC_{inf} von Rosuvastatin.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Fidaxomicin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Fidaxomicin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fidaxomicin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Obwohl anzunehmen ist, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, da die systemische Exposition von Fidaxomicin gering ist, kann ein Risiko für das Neugeborene oder den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu

unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Fidaxomicin verzichtet werden soll / die Behandlung mit Fidaxomicin zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Untersuchungen an Ratten ergaben, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

DIFICLIR hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Erbrechen (1,2%), Übelkeit (2,7%) und Obstipation (1,2%).

Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Tabelle 1 enthält die Nebenwirkungen, die unter zweimal täglicher Verabreichung von Fidaxomicin im Rahmen der Behandlung von *C. difficile*-Infektionen auftraten, gemeldet für mindestens zwei Patienten, nach Systemorganklasse.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Hautausschlag, Juckreiz	Überempfindlichkeitsreaktionen (Angioödem, Dyspnoe)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitabnahme	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Geschmacksstörung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit, Obstipation	Völlegefühl, Flatulenz, Mundtrockenheit	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Angioödem und Dyspnoe, wurden nach Erteilung der Zulassung berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fidaxomicin wurde bei 136 Patienten ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren geprüft. Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schwere der

Nebenwirkungen bei Kindern und Erwachsenen vergleichbar sind. Zusätzlich zu den in Tabelle 1 gezeigten Nebenwirkungen wurden zwei Fälle von Urtikaria berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während klinischer Studien oder aus Post-Marketing-Daten wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei einer akuten Überdosierung berichtet. Dennoch kann die Gefahr von Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden und daher wird zu den üblichen unterstützenden Maßnahmen geraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva, Antibiotika, ATC-Code: A07AA12

Wirkmechanismus

Fidaxomicin ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Makrozykline.

Fidaxomicin ist bakterizid wirksam und hemmt die RNA-Synthese durch die bakterielle RNA-Polymerase. Es beeinflusst die RNA-Polymerase an anderer Stelle als Rifamycine. Die Hemmung der RNA-Polymerase von Clostridioides tritt in einer Konzentration ein, die 20-mal niedriger ist als bei dem entsprechenden Enzym von *E. coli* (1 µM vs. 20 µM). Dies erklärt zum Teil die signifikante Spezifität der Aktivität von Fidaxomicin. Es wurde gezeigt, dass Fidaxomicin die Sporulation von *C. difficile in vitro* hemmt.

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische (PK/PD) Beziehung

Fidaxomicin ist ein lokal wirksames Arzneimittel. Als topisches Arzneimittel kann keine systemische PK/PD-Beziehung bestimmt werden, jedoch zeigen *In-vitro*-Daten, dass Fidaxomicin über eine zeitabhängige bakterizide Aktivität verfügt und dass die Zeit über der MHK der Parameter mit der größtmöglichen Aussagekraft zur klinischen Wirksamkeit ist.

Breakpoint-Werte

Fidaxomicin ist ein topisch wirksames Arzneimittel, das nicht zur Behandlung systemischer Infektionen angewendet werden kann. Daher ist eine Bestimmung von klinischen Breakpoint-Werten nicht relevant. Der epidemiologische Cut-off-Wert für Fidaxomicin und *C. difficile* zur Unterscheidung der Wildtyp-Population von Isolaten mit erworbenen Resistenzeigenschaften liegt bei $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobielles Wirkspektrum

Fidaxomicin ist ein Antibiotikum mit engem Wirkspektrum und bakterizider Wirkung gegen *C. difficile*. Die MHK₉₀ von Fidaxomicin gegenüber *C. difficile* liegt bei 0,25 mg/l und die MHK₉₀ des Hauptmetaboliten OP-1118 bei 8 mg/l. Gram-negative Erreger sind intrinsisch nicht empfindlich gegenüber Fidaxomicin.

Auswirkungen auf die intestinale Mikrobiota

Studien zeigten, dass die Behandlung mit Fidaxomicin keinen Einfluss auf die *Bacteroides*-Konzentrationen oder andere wichtige Komponenten der Mikrobiota im Stuhl von CDI-Patienten hatte.

Resistenzmechanismus

Es sind keine übertragbaren Elemente bekannt, die eine Resistenz gegenüber Fidaxomicin verleihen. Darüber hinaus wurden keinerlei Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotikaklassen entdeckt, einschließlich Betalaktame, Makrolide, Metronidazol, Chinolone, Rifampicin und Vancomycin. Spezifische Mutationen der RNA-Polymerase sind mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Fidaxomicin verbunden.

Klinische Wirksamkeit bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit von Fidaxomicin wurde in zwei zulassungsrelevanten, randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studien (Studie 003 und 004) untersucht. Fidaxomicin wurde mit oral angewendetem Vancomycin verglichen. Der primäre Endpunkt war die klinische Heilung nach 12 Tagen.

Die Nicht-Unterlegenheit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin wurde in beiden Studien nachgewiesen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Kombinierte Ergebnisse der Studien 003 und 004

Per Protokoll Analyse (PP)	Fidaxomicin (200 mg 2 x täglich für 10 Tage)	Vancomycin (125 mg 4 x täglich für 10 Tage)	95%-Konfidenz- intervall*
Klinische Heilung	91,9% (442/481 Patienten)	90,2% (467/518 Patienten)	[-1,8, 5,3]
modifizierte Intent-to-Treat Analyse (mITT)	Fidaxomicin (200 mg 2 x täglich)	Vancomycin (125 mg 4 x täglich)	95%-Konfidenz- intervall*
Klinische Heilung	87,9% (474/539 Patienten)	86,2% (488/566 Patienten)	[-2,3, 5,7]

*für Behandlungsunterschied

Als sekundärer Endpunkt wurde die Rezidivrate innerhalb von 30 Tagen nach der Behandlung bewertet. Die Rezidivrate (einschließlich Rückfälle) war mit Fidaxomicin signifikant niedriger (14,1% versus 26,0% mit einem 95%-KI von [-16,8%, -6,8%]), jedoch waren diese Studien nicht prospektiv darauf ausgelegt, die Prävention einer Reinfektion mit einem neuen Stamm nachzuweisen.

Beschreibung der Patientenpopulation in den zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen an Erwachsenen

In den beiden Zulassungsstudien an Patienten mit CDI waren 47,9% (479/999) der Patienten (Per-Protokoll-Kollektiv) ≥ 65 Jahre alt und 27,5% (275/999) der Patienten wurden während des Untersuchungszeitraums gleichzeitig mit weiteren Antibiotika behandelt. 24% der Patienten erfüllten bei Behandlungsbeginn mindestens eines der folgenden drei Kriterien zur Bewertung des Schweregrads: Körpertemperatur $> 38,5$ °C, Leukozytenzahl > 15.000 oder Kreatininkonzentration $\geq 1,5$ mg/dl. Patienten mit fulminanter Kolitis und Patienten mit mehreren CDI-Episoden (definiert als mehr als eine vorangegangene Episode innerhalb der vergangenen 3 Monate) waren von der Teilnahme an den Studien ausgeschlossen.

Studie mit der verlängerten gepulsten Dosierung von Fidaxomicin (EXTEND)

EXTEND war eine randomisierte, offene Studie, in der die verlängerte gepulste Fidaxomicin-Dosierung mit oral angewendetem Vancomycin verglichen wurde. Der primäre Endpunkt war die anhaltende klinische Heilung 30 Tage nach Behandlungsende (Tag 55 für Fidaxomicin, Tag 40 für

Vancomycin). Die anhaltende klinische Heilung 30 Tage nach Behandlungsende war für Fidaxomicin signifikant höher als für Vancomycin (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Ergebnisse der EXTEND-Studie

modifizierte Intent-to-Treat Analyse (mITT)	Fidaxomicin (200 mg 2 x täglich für 5 Tage, dann 1 x 200 mg jeden zweiten Tag)	Vancomycin (125 mg 4 x täglich für 10 Tage)	95%-Konfidenzintervall*
Klinische Heilung 30 Tage nach Behandlungsende	70,1% (124/177 Patienten)	59,2% (106/179 Patienten)	[1,0, 20,7]

* für Behandlungsunterschied

Beschreibung der Patientenpopulation in der Studie mit der verlängerten gepulsten Dosierung von Fidaxomicin

Die Studie wurde mit Erwachsenen ab 60 Jahren und älter durchgeführt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 75 Jahre. 72% (257/356) erhielten innerhalb der letzten 90 Tage andere Antibiotika. 36,5% hatten eine schwere Infektion.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zum Alter von < 18 Jahren wurden in einer multizentrischen, Prüfarzt-verblindeten, randomisierten Parallelgruppenstudie untersucht, in der 148 Patienten randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder Fidaxomicin oder Vancomycin zugeordnet wurden. Insgesamt wurden 30, 49, 40 bzw. 29 Patienten in den Altersgruppen von der Geburt bis < 2 Jahre, 2 bis < 6 Jahre, 6 bis < 12 Jahre bzw. 12 bis < 18 Jahre randomisiert. Das bestätigte klinische Ansprechen der CDI 2 Tage nach Ende der Behandlung war in der Gesamtpopulation der Kinder und Jugendlichen zwischen der Fidaxomicin- und der Vancomycin-Gruppe vergleichbar (77,6% versus 70,5% mit einer Prozentpunktdifferenz von 7,5% und einem 95%-KI für die Differenz von [-7,4%, 23,9%]). Die Rezidivrate war 30 Tage nach Behandlungsende unter Fidaxomicin numerisch geringer (11,8% versus 29,0%), aber der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (Prozentpunktdifferenz -15,8% und 95%-KI für die Differenz [-34,5%, 0,5%]). Die beiden Behandlungen wiesen ein ähnliches Sicherheitsprofil auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit beim Menschen ist nicht bekannt. Bei gesunden Erwachsenen beträgt die C_{max} nach Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin etwa 9,88 ng/ml und die AUC_{0-t} 69,5 ng x h/ml mit einer T_{max} von 1,75 Stunden. Bei Patienten mit CDI fallen die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin und seinem Hauptmetaboliten OP-1118 tendenziell 2- bis 6-mal höher aus als bei gesunden Erwachsenen. Nach Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin alle 12 Stunden über 10 Tage war eine sehr begrenzte Akkumulation von Fidaxomicin oder OP-1118 im Plasma zu beobachten.

Die C_{max} von Fidaxomicin und OP-1118 im Plasma fiel nach einer fettreichen Mahlzeit um 22% bzw. 33% niedriger aus als im nüchternen Zustand, allerdings war das Ausmaß der Exposition (AUC_{0-t}) äquivalent.

Fidaxomicin und dessen Metabolit OP-1118 sind Substrate von P-gp.

In-vitro-Studien zeigten, dass Fidaxomicin und der Metabolit OP-1118 Inhibitoren, jedoch keine Substrate der Transporter BCPR, MRP2 und OATP2B1 sind. Im Rahmen der klinischen Anwendung hat Fidaxomicin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von Rosuvastatin, einem Substrat für OATP2B1 und BCRP (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Relevanz der Hemmung von MRP2 ist noch nicht bekannt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beim Menschen ist aufgrund der sehr begrenzten Resorption von Fidaxomicin nicht bekannt.

Biotransformation

Aufgrund der geringen systemischen Resorption von Fidaxomicin wurden keine ausführlichen Untersuchungen von Metaboliten im Plasma durchgeführt. Ein Hauptmetabolit, OP-1118, wird durch Hydrolyse des Isobutyrylestere gebildet. *In-vitro*-Studien zum Metabolismus zeigten, dass die Bildung von OP-1118 nicht von CYP450-Enzymen abhängig ist. Dieser Metabolit zeigt ebenfalls antibiotische Aktivität (siehe Abschnitt 5.1).

Fidaxomicin bewirkt *in vitro* weder eine Induktion noch eine Inhibition von CYP450-Enzymen.

Elimination

Nach einmaliger Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin wurde der größte Teil der verabreichten Dosis (mehr als 92%) in Form von Fidaxomicin oder seines Metaboliten OP-1118 (66%) im Stuhl nachgewiesen. Die Haupteliminationswege für systemisch verfügbares Fidaxomicin sind nicht beschrieben. Die Elimination über den Urin ist zu vernachlässigen (< 1%). Im menschlichen Urin waren nur sehr geringe Konzentrationen an OP-1118 und kein Fidaxomicin nachweisbar. Die Halbwertszeit von Fidaxomicin beträgt etwa 8-10 h.

Spezielle Patientenpopulationen

Ältere Patienten

Die Plasmaspiegel scheinen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt) erhöht zu sein. Die Spiegel von Fidaxomicin und OP-1118 lagen bei Patienten ≥ 65 Jahre um das Zweifache höher, verglichen mit Patienten < 65 Jahre. Diese Unterschiede werden als nicht klinisch relevant erachtet.

Kinder und Jugendliche

1 bis 5 Stunden nach Anwendung der Filmtabletten betrug die mittlere (SD) Plasmakonzentration von Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zum Alter von < 18 Jahren 48.53 (69.85) ng/ml and 143.63 (286.31) ng/ml für Fidaxomicin bzw. seinen Hauptmetaboliten OP-1118.

Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung

Die Daten einer offenen, einarmigen Studie an erwachsenen CDI-Patienten mit begleitender chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED) ergaben keinen wesentlichen Unterschied zwischen Patienten mit CED im Vergleich zu Patienten aus anderen Studien ohne CED im Hinblick auf die Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin oder seines Hauptmetaboliten, OP-1118. Die maximalen Spiegel von Fidaxomicin und OP-1118 im Plasma von CDI-Patienten mit begleitender CED lagen im Bereich der Werte, die bei CDI-Patienten ohne CED festgestellt wurden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Begrenzte Daten von erwachsenen Patienten mit anamnestisch aktiver chronischer Leberzirrhose im Rahmen der Phase-3-Studien zeigen, dass die Plasmaspiegel von Fidaxomicin und OP-1118 im Vergleich zu nicht-zirrhosen Patienten im Median etwa um das 2- bis 3-Fache höher liegen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Begrenzte Daten von erwachsenen Patienten legen nahe, dass zwischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) und Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min) hinsichtlich der Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin oder OP-1118 kein wesentlicher Unterschied besteht.

Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit

Begrenzten Daten zufolge haben Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit auf die Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin oder OP-1118 keinen wesentlichen Einfluss.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Reproduktions- und Fertilitätsparameter von Ratten, die mit Fidaxomicin-Dosen bis zu 6,3 mg/kg/Tag (intravenös) behandelt wurden, zeigten keine statistisch signifikanten Abweichungen.

Bei Jungtieren wurden keine Zielorgane für Toxizität beobachtet und in den präklinischen Studien wurden keine bedeutenden potenziellen Risiken gesehen, die für Kinder und Jugendliche relevant sein könnten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Hyprolose
Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.)
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat

Umhüllung:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talkum
Macrogol
Lecithin (Soja)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 x 1 Filmtablette in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

20 x 1 Filmtablette in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/733/003-004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. Dezember 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. August 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach Rekonstitution mit Wasser enthält jeder ml der Suspension zum Einnehmen 40 mg Fidaxomicin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißes bis gelblich-weißes Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DIFICLIR Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird angewendet zur Behandlung von *Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Standard-Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 200 mg (5 ml) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage (siehe Abschnitt 5.1).

Verlängerte gepulste Dosierung

Fidaxomicin 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (5 ml), zweimal täglich einnehmen an den Tagen 1–5 (keine Einnahme der Suspension an Tag 6), dann jeden zweiten Tag einmal täglich an den Tagen 7–25 (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn eine Einnahme vergessen wurde, sollte die vergessene Dosierung so bald wie möglich eingenommen werden, oder, wenn es fast Zeit für die nächste Einnahme ist, sollte die vergessene Dosierung gar nicht mehr eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Für die geeignete Dosierung bei Kindern und Jugendlichen können DIFICLIR Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder DIFICLIR Filmtabletten angewendet werden.

Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg beträgt 200 mg (5 ml Suspension zum Einnehmen) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage.

Die empfohlene, zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage anzuwendende Dosis der Suspension zum Einnehmen für Kinder und Jugendliche, bezogen auf das Körpergewicht, ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 1: Dosierungsanweisung für die Suspension zum Einnehmen

Gewichtsbereich des Patienten	mg pro Dosis (alle 12 Stunden)	Volumen der Fidaxomicin-Suspension zum Einnehmen (alle 12 Stunden)
< 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

Art der Anwendung

DIFICLIR ist zum Einnehmen (durch orale Aufnahme oder falls notwendig über eine enterale Ernährungssonde unter Anwendung einer Spritze).

Das Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung und zur Gabe über eine enterale Ernährungssonde, siehe Abschnitt 6.6.

Hinweise zur Anwendung der Suspension zum Einnehmen:

Die Flasche sollte 15 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank genommen und etwa 10-mal vorsichtig geschüttelt werden. Nach der Rekonstitution sollte die Suspension zum Einnehmen nur mit der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit Adapter, die von einem Angehörigen der Gesundheitsberufe zur Verfügung gestellt wurde, angewendet werden. Die Flasche sollte nach jeder Anwendung im Kühlschrank gelagert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerer Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine schwere allergische Reaktion während der Behandlung mit Fidaxomicin auftritt, soll das Arzneimittel abgesetzt und geeignete Maßnahmen sollen ergriffen werden.

Einige Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen berichteten über eine Allergie gegen Makrolide in der Vorgeschichte. Fidaxomicin sollte bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Makrolide mit Vorsicht angewendet werden.

Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion

Da nur begrenzte klinische Daten vorliegen, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Pseudomembranöse Kolitis, fulminante oder lebensbedrohliche CDI

Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte Fidaxomicin bei Patienten mit pseudomembranöser Kolitis sowie fulminanter oder lebensbedrohlicher CDI mit Vorsicht angewendet werden.

Gleichzeitige Gabe von potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren

Eine gleichzeitige Gabe von potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron und Amiodaron wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2). Bei gleichzeitiger Anwendung von Fidaxomicin mit potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren ist Vorsicht geboten.

DIFICLIR enthält Natrium

DIFICLIR enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml Suspension, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien hat nur ein Patient im Alter von unter 6 Monaten und kein Patient mit einem Körpergewicht unter 4 kg Fidaxomicin erhalten. Daher sollte Fidaxomicin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Eine Untersuchung auf *C. difficile* Kolonisation oder Toxine wird bei Kindern, die jünger als 1 Jahr sind, aufgrund einer hohen asymptomatischen Kolonisation nicht empfohlen, es sei denn, dass bei Säuglingen mit Risikofaktoren für Stauungen wie die Hirschsprung-Krankheit, operierte Analtresie oder andere schwere Motilitätsstörungen ein starker Durchfall vorliegt. Alternative Ätiologien sollten immer gesucht und eine *C. difficile* Enterokolitis nachgewiesen sein.

Natriumbenzoatgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Natriumbenzoat (E 211) pro ml Suspension zum Einnehmen. Natriumbenzoat (E 211) kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von P-gp-Inhibitoren auf Fidaxomicin

Fidaxomicin ist ein Substrat von P-gp. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis des P-gp-Inhibitors Ciclosporin A zusammen mit einer Einzeldosis Fidaxomicin bei gesunden Probanden resultierte in einem 4- bzw. 2-fachen Anstieg der C_{max} und AUC von Fidaxomicin sowie in einem 9,5- bzw. 4-fachen Anstieg der C_{max} und AUC des aktiven Hauptmetaboliten OP-1118. Da die klinische Relevanz dieser erhöhten Exposition unklar ist, wird eine gleichzeitige Gabe von starken P-gp-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron und Amiodaron nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Einfluss von Fidaxomicin auf P-gp-Substrate

Fidaxomicin ist möglicherweise ein leichter bis moderater Inhibitor von intestinalem P-gp. Fidaxomicin (200 mg zweimal täglich) hatte einen geringen, jedoch klinisch nicht relevanten Einfluss auf die Digoxin-Exposition. Allerdings kann ein stärkerer Effekt auf P-gp-Substrate mit geringerer Bioverfügbarkeit und höherer Sensitivität gegenüber intestinaler P-gp-Inhibition wie Dabigatranetexilat nicht ausgeschlossen werden.

Einfluss von Fidaxomicin auf andere Transporter

Fidaxomicin hat keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Exposition von Rosuvastatin, einem Substrat für die Transporter OATP2B1 und BCRP. Die gleichzeitige Anwendung von 200 mg Fidaxomicin zweimal täglich und einer Einzeldosis von 10 mg Rosuvastatin bei gesunden Probanden hatte keine klinisch signifikante Auswirkung auf die AUC_{inf} von Rosuvastatin.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Fidaxomicin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Fidaxomicin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fidaxomicin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Obwohl anzunehmen ist, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, da die systemische Exposition von Fidaxomicin gering ist, kann ein Risiko für das Neugeborene oder den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Fidaxomicin verzichtet werden soll / die Behandlung mit Fidaxomicin zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Untersuchungen an Ratten ergaben, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

DIFICLIR hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Erbrechen (1,2%), Übelkeit (2,7%) und Obstipation (1,2%).

Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Tabelle 2 enthält die Nebenwirkungen, die unter zweimal täglicher Anwendung von Fidaxomicin im Rahmen der Behandlung von *C. difficile*-Infektionen auftraten, gemeldet für mindestens zwei Patienten, nach Systemorganklasse.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 2: Nebenwirkungen

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Hautausschlag, Juckreiz	Überempfindlichkeitsreaktionen (Angioödem, Dyspnoe)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitabnahme	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Geschmacksstörung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit, Obstipation	Völlegefühl, Flatulenz, Mundtrockenheit	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Angioödem und Dyspnoe, wurden nach Erteilung der Zulassung berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fidaxomicin wurde bei 136 Patienten ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren geprüft. Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Erwachsenen gleich sind. Zusätzlich zu den in Tabelle 2 gezeigten unerwünschten Ereignissen wurden zwei Fälle von Urtikaria berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während klinischer Studien oder aus Post-Marketing-Daten wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei einer akuten Überdosierung berichtet. Dennoch kann die Gefahr von Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden und daher wird zu den üblichen unterstützenden Maßnahmen geraten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva, Antibiotika, ATC-Code: A07AA12

Wirkmechanismus

Fidaxomicin ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Makrozykline.

Fidaxomicin ist bakterizid wirksam und hemmt die RNA-Synthese durch die bakterielle RNA-Polymerase. Es beeinflusst die RNA-Polymerase an anderer Stelle als Rifamycine. Die Hemmung der RNA-Polymerase von Clostridioides tritt in einer Konzentration ein, die 20-mal niedriger ist als bei dem entsprechenden Enzym von *E. coli* (1 µM vs. 20 µM). Dies erklärt zum Teil die signifikante Spezifität der Aktivität von Fidaxomicin. Es wurde gezeigt, dass Fidaxomicin die Sporulation von *C. difficile in vitro* hemmt.

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische (PK/PD) Beziehung

Fidaxomicin ist ein lokal wirksames Arzneimittel. Als topisches Arzneimittel kann keine systemische PK/PD-Beziehung bestimmt werden, jedoch zeigen *In-vitro*-Daten, dass Fidaxomicin über eine zeitabhängige bakterizide Aktivität verfügt und dass die Zeit über der MHK der Parameter mit der größtmöglichen Aussagekraft zur klinischen Wirksamkeit ist.

Breakpoint-Werte

Fidaxomicin ist ein topisch wirksames Arzneimittel, das nicht zur Behandlung systemischer Infektionen angewendet werden kann. Daher ist eine Bestimmung von klinischen Breakpoint-Werten nicht relevant. Der epidemiologische Cut-off-Wert für Fidaxomicin und *C. difficile* zur Unterscheidung der Wildtyp-Population von Isolaten mit erworbenen Resistenzeigenschaften liegt bei $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobielles Wirkspektrum

Fidaxomicin ist ein Antibiotikum mit engem Wirkspektrum und bakterizider Wirkung gegen *C. difficile*. Die MHK₉₀ von Fidaxomicin gegenüber *C. difficile* liegt bei 0,25 mg/l und die MHK₉₀ des Hauptmetaboliten OP-1118 bei 8 mg/l. Gram-negative Erreger sind intrinsisch nicht empfindlich gegenüber Fidaxomicin.

Auswirkungen auf die intestinale Mikrobiota

Studien zeigten, dass die Behandlung mit Fidaxomicin keinen Einfluss auf die *Bacteroides*-Konzentrationen oder andere wichtige Komponenten der Mikrobiota im Stuhl von CDI-Patienten hatte.

Resistenzmechanismus

Es sind keine übertragbaren Elemente bekannt, die eine Resistenz gegenüber Fidaxomicin verleihen. Darüber hinaus wurden keinerlei Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotikaklassen entdeckt, einschließlich Betalaktame, Makrolide, Metronidazol, Chinolone, Rifampicin und Vancomycin. Spezifische Mutationen der RNA-Polymerase sind mit einer verminderten Empfindlichkeit gegenüber Fidaxomicin verbunden.

Klinische Wirksamkeit bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit von Fidaxomicin wurde in zwei zulassungsrelevanten, randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studien (Studie 003 und 004) untersucht. Fidaxomicin wurde mit oral angewendetem Vancomycin verglichen. Der primäre Endpunkt war die klinische Heilung nach 12 Tagen.

Die Nicht-Unterlegenheit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin wurde in beiden Studien nachgewiesen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Kombinierte Ergebnisse der Studien 003 und 004

Per Protokoll Analyse (PP)	Fidaxomicin (200 mg 2 x täglich für 10 Tage)	Vancomycin (125 mg 4 x täglich für 10 Tage)	95%-Konfidenzintervall*
Klinische Heilung	91,9% (442/481 Patienten)	90,2% (467/518 Patienten)	[-1,8, 5,3]
modifizierte Intent-to-Treat Analyse (mITT)	Fidaxomicin (200 mg 2 x täglich)	Vancomycin (125 mg 4 x täglich)	95%-Konfidenzintervall*
Klinische Heilung	87,9% (474/539 Patienten)	86,2% (488/566 Patienten)	[-2,3, 5,7]

*für Behandlungsunterschied

Als sekundärer Endpunkt wurde die Rezidivrate innerhalb von 30 Tagen nach der Behandlung bewertet. Die Rezidivrate (einschließlich Rückfälle) war mit Fidaxomicin signifikant niedriger (14,1% versus 26,0% mit einem 95%-KI von [-16,8%, -6,8%]), jedoch waren diese Studien nicht prospektiv darauf ausgelegt, die Prävention einer Reinfektion mit einem neuen Stamm nachzuweisen.

Beschreibung der Patientenpopulation in den zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen an Erwachsenen

In den beiden Zulassungsstudien an Patienten mit CDI waren 47,9% (479/999) der Patienten (Per-Protokoll-Kollektiv) ≥ 65 Jahre alt und 27,5% (275/999) der Patienten wurden während des Untersuchungszeitraums gleichzeitig mit weiteren Antibiotika behandelt. 24% der Patienten erfüllten bei Behandlungsbeginn mindestens eines der folgenden drei Kriterien zur Bewertung des Schweregrads: Körpertemperatur $> 38,5$ °C, Leukozytenzahl > 15.000 oder Kreatininkonzentration $\geq 1,5$ mg/dl. Patienten mit fulminanter Kolitis und Patienten mit mehreren CDI-Episoden (definiert als mehr als eine vorangegangene Episode innerhalb der vergangenen 3 Monate) waren von der Teilnahme an den Studien ausgeschlossen.

Studie mit der verlängerten gepulsten Dosierung von Fidaxomicin (EXTEND)

EXTEND war eine randomisierte, offene Studie, in der die verlängerte gepulste Fidaxomicin-Dosierung mit oral angewendetem Vancomycin verglichen wurde. Der primäre Endpunkt war die anhaltende klinische Heilung 30 Tage nach Behandlungsende (Tag 55 für Fidaxomicin, Tag 40 für Vancomycin). Die anhaltende klinische Heilung 30 Tage nach Behandlungsende war für Fidaxomicin signifikant höher als für Vancomycin (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Ergebnisse der EXTEND-Studie

modifizierte Intent-to-Treat Analyse (mITT)	Fidaxomicin (200 mg 2 x täglich für 5 Tage, dann 1 x 200 mg jeden zweiten Tag)	Vancomycin (125 mg 4 x täglich für 10 Tage)	95%-Konfidenzintervall*
Klinische Heilung 30 Tage nach Behandlungsende	70,1% (124/177 Patienten)	59,2% (106/179 Patienten)	[1,0, 20,7]

* für Behandlungsunterschied

Beschreibung der Patientenpopulation in der Studie mit der verlängerten gepulsten Dosierung von Fidaxomicin

Die Studie wurde mit Erwachsenen ab 60 Jahren und älter durchgeführt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 75 Jahre. 72% (257/356) erhielten innerhalb der letzten 90 Tage andere Antibiotika. 36,5% hatten eine schwere Infektion.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zum Alter von < 18 Jahren wurden in einer multizentrischen, Prüfarzt-verblindeten, randomisierten Parallelgruppenstudie untersucht, in der 148 Patienten randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder Fidaxomicin oder Vancomycin zugeordnet wurden. Insgesamt wurden 30, 49, 40 bzw. 29 Patienten in den Altersgruppen von der Geburt bis < 2 Jahre, 2 bis < 6 Jahre, 6 bis < 12 Jahre bzw. 12 bis < 18 Jahre randomisiert. Das bestätigte klinische Ansprechen der CDI 2 Tage nach Ende der Behandlung war in der Gesamtpopulation der Kinder und Jugendlichen zwischen der Fidaxomicin- und der Vancomycin-Gruppe vergleichbar (77,6% versus 70,5% mit einer Prozentpunktdifferenz von 7,5% und einem 95%-KI für die Differenz von [-7,4%, 23,9%]). Die Rezidivrate war 30 Tage nach Behandlungsende unter Fidaxomicin numerisch geringer (11,8% versus 29,0%), aber der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (Prozentpunktdifferenz -15,8% und 95%-KI für die Differenz [-34,5%, 0,5%]). Die beiden Behandlungen wiesen ein ähnliches Sicherheitsprofil auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit beim Menschen ist nicht bekannt. Nach Verabreichung von Fidaxomicin-Filtabletten an gesunde Erwachsene beträgt die C_{\max} nach Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin etwa 9,88 ng/ml und die AUC_{0-t} 69,5 ng x h/ml mit einer T_{\max} von 1,75 Stunden. Bei Patienten mit CDI fallen die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin und seinem Hauptmetaboliten OP-1118 tendenziell 2- bis 6-mal höher aus als bei gesunden Erwachsenen. Nach Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin alle 12 Stunden über 10 Tage war eine sehr begrenzte Akkumulation von Fidaxomicin oder OP-1118 im Plasma zu beobachten.

Die C_{\max} von Fidaxomicin und OP-1118 im Plasma fiel nach einer fettreichen Mahlzeit um 22% bzw. 33% niedriger aus als im nüchternen Zustand, allerdings war das Ausmaß der Exposition (AUC_{0-t}) äquivalent.

Fidaxomicin und dessen Metabolit OP-1118 sind Substrate von P-gp.

In-vitro-Studien zeigten, dass Fidaxomicin und der Metabolit OP-1118 Inhibitoren, jedoch keine Substrate der Transporter BCPR, MRP2 und OATP2B1 sind. Im Rahmen der klinischen Anwendung hat Fidaxomicin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von Rosuvastatin, einem Substrat für OATP2B1 und BCRP (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Relevanz der Hemmung von MRP2 ist noch nicht bekannt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beim Menschen ist aufgrund der sehr begrenzten Resorption von Fidaxomicin nicht bekannt.

Biotransformation

Aufgrund der geringen systemischen Resorption von Fidaxomicin wurden keine ausführlichen Untersuchungen von Metaboliten im Plasma durchgeführt. Ein Hauptmetabolit, OP-1118, wird durch Hydrolyse des Isobutyrylestere gebildet. *In-vitro*-Studien zum Metabolismus zeigten, dass die Bildung von OP-1118 nicht von CYP450-Enzymen abhängig ist. Dieser Metabolit zeigt ebenfalls antibiotische Aktivität (siehe Abschnitt 5.1).

Fidaxomicin bewirkt *in vitro* weder eine Induktion noch eine Inhibition von CYP450-Enzymen.

Elimination

Nach einmaliger Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin wurde der größte Teil der verabreichten Dosis (mehr als 92%) in Form von Fidaxomicin oder seines Metaboliten OP-1118 (66%) im Stuhl nachgewiesen. Die Haupteliminationswege für systemisch verfügbares Fidaxomicin sind nicht beschrieben. Die Elimination über den Urin ist zu vernachlässigen (< 1%). Im menschlichen Urin

waren nur sehr geringe Konzentrationen an OP-1118 und kein Fidaxomicin nachweisbar. Die Halbwertszeit von Fidaxomicin beträgt etwa 8-10 h.

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder und Jugendliche

1 bis 5 Stunden nach Verabreichung der Suspension zum Einnehmen betrug die mittlere (SD) Plasmakonzentration von Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zum Alter von < 18 Jahren 34,60 (57,79) ng/ml und 102,38 (245,19) ng/ml für Fidaxomicin bzw. seinen Hauptmetaboliten OP-1118.

Ältere Patienten

Die Plasmaspiegel scheinen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt) erhöht zu sein. Die Spiegel von Fidaxomicin und OP-1118 lagen bei Patienten ≥ 65 Jahre um das Zweifache höher, verglichen mit Patienten < 65 Jahre. Diese Unterschiede werden als nicht klinisch relevant erachtet.

Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung

Die Daten einer offenen, einarmigen Studie an erwachsenen CDI-Patienten mit begleitender chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED), in der die Tablettenformulierung von DIFICLIR verwendet wurde, ergaben keinen wesentlichen Unterschied zwischen Patienten mit CED im Vergleich zu Patienten aus anderen Studien ohne CED im Hinblick auf die Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin oder seines Hauptmetaboliten, OP-1118. Die maximalen Spiegel von Fidaxomicin und OP-1118 im Plasma von CDI-Patienten mit begleitender CED lagen im Bereich der Werte, die bei CDI-Patienten ohne CED festgestellt wurden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Begrenzte Daten von erwachsenen Patienten mit anamnestisch aktiver chronischer Leberzirrhose, die im Rahmen der Phase-3-Studien die Tablettenformulierung von DIFICLIR anwendeten, zeigen, dass die Plasmaspiegel von Fidaxomicin und OP-1118 im Vergleich zu nicht-zirrhatischen Patienten im Median etwa um das 2- bis 3-Fache höher liegen.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Begrenzte Daten von erwachsenen Patienten, die die Tablettenformulierung von DIFICLIR anwendeten, legen nahe, dass zwischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) und Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min) hinsichtlich der Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin oder OP-1118 kein wesentlicher Unterschied besteht.

Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit

Begrenzten Daten zufolge haben Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit auf die Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin oder OP-1118 keinen wesentlichen Einfluss.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Reproduktions- und Fertilitätsparameter von Ratten, die mit Fidaxomicin-Dosen bis zu 6,3 mg/kg/Tag (intravenös) behandelt wurden, zeigten keine statistisch signifikanten Abweichungen.

Bei Jungtieren wurden keine Zielorgane für Toxizität beobachtet und in den präklinischen Studien wurden keine bedeutenden potenziellen Risiken gesehen, die für Kinder und Jugendliche relevant sein könnten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium
Xanthangummi
Citronensäure
Natriumcitrat
Natriumbenzoat (E 211)
Sucralose
Gemischtes Beerenaroma

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die rekonstituierte Suspension ist im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) 27 Tage lang stabil.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution, siehe Abschnitt 6.3.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit kindergesicherter Polypropylen-Kappe in einem Aluminiumbeutel, enthält 7,7 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

DIFICLIR Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen soll vor Abgabe an den Patienten von einem Apotheker oder einem anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe rekonstituiert werden. Die Suspension zum Einnehmen sollte nicht von Patienten oder Pflegepersonen zuhause hergestellt werden.

Hinweise zur Rekonstitution:

1. Die Glasflasche schütteln, um sicherzustellen, dass sich das Granulat frei bewegt und es nicht zu einer Verklumpung des Granulats gekommen ist.
2. 105 ml gereinigtes Wasser abmessen und in die Glasflasche geben. Es ist zu beachten, dass die Stabilität von Fidaxomicin-Granulat, das in Mineralwasser, Leitungswasser oder anderen Flüssigkeiten suspendiert wurde, nicht nachgewiesen wurde.
3. Die Glasflasche schließen und mindestens 1 Minute lang kräftig schütteln.
4. Sicherstellen, dass kein zusammenklebendes Granulat am Boden der Flasche zurückgeblieben ist oder die entstandene Suspension Klumpen enthält. Falls zusammenklebendes Granulat oder Klumpen beobachtet werden, die Glasflasche nochmals mindestens 1 Minute lang kräftig schütteln.
5. Die Flasche 1 Minute lang stehen lassen.
6. Überprüfen, ob eine homogene Suspension entstanden ist.

7. Das Verfalldatum der rekonstituierten Suspension auf das Flaschenetikett schreiben (die Dauer der Haltbarkeit der rekonstituierten Suspension beträgt 27 Tage).
8. Die Flasche vor und während der Verwendung bei Kühlschranktemperatur (2-8 °C) lagern.
9. Zur Abmessung der korrekten Dosis eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und einen Flaschenadapter auswählen, die für die Anwendung von flüssigen Arzneimitteln geeignet sind.

Nach der Rekonstitution hat die Suspension (110 ml) ein weißes bis gelblich-weißes Aussehen.

Damit der Patient oder die Pflegeperson die korrekte Dosis abmessen kann, sollte vom Angehörigen der Gesundheitsberufe eine passende im Handel erhältliche und für die Anwendung von flüssigen Arzneimitteln geeignete Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und ein Adapter ausgewählt werden. Der Adapter muss für die Verwendung in Kombination mit der gewählten Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen geeignet sein und zur Größe des Flaschenhalses passen, wie zum Beispiel ein Flaschenadapter zum Eindrücken (27 mm) oder ein Universal-Flaschenadapter.

Wenn die Behandlung mit Fidaxomicin in einem Krankenhaus eingeleitet wurde und der Patient vor Behandlungsende aus dem Krankenhaus entlassen wird, sollten dem Patienten die Suspension zum Einnehmen sowie eine geeignete Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und ein Adapter ausgehändigt werden. Die Suspension zum Einnehmen sollte nicht von Patienten oder Pflegepersonen zuhause hergestellt werden.

Die zur Abmessung der Dosis der Suspension zum Einnehmen empfohlene Größe der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ist in der folgenden Tabelle angegeben.

Tabelle 51: Empfohlene Größe der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen für eine genaue Verabreichung

Verordnetes Dosierungsvolumen	Empfohlene Spritzenkapazität
1 ml	1-ml-Applikationsspritze
2 – 5 ml	5-ml-Applikationsspritze

Die Graduierung an der Dosierspritze, die der korrekten Dosis (laut Dosierungstabelle in Abschnitt 4.2) entspricht, ist nach Möglichkeit zu markieren oder hervorzuheben.

Anwendung über eine enterale Ernährungssonde:

Bei einer Anwendung über eine enterale Ernährungssonde sollte vom Angehörigen der Gesundheitsberufe eine geeignete im Handel erhältliche Sonde ausgewählt werden. Für Ernährungssonden aus Polyvinylchlorid (PVC) und Polyurethan (PUR) wurde die Kompatibilität mit der Suspension zum Einnehmen gezeigt. Die Empfehlungen für die Sondengröße und das Spülvolumen mit Wasser sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Tabelle 6: Empfehlungen für die Größe der enteralen Ernährungssonde und das Spülvolumen

Empfohlene Sondengröße (Durchmesser)	Empfohlenes Spülvolumen*
4 Charrière	mindestens 1 ml
5 Ch	mindestens 2 ml
6 – 7 Ch	mindestens 3 ml
8 Ch	mindestens 4 ml

* Bei 120 cm Sondenlänge

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/733/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. Dezember 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. August 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

DIFICLIR Filmtabletten
Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Deutschland

DIFICLIR Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon,
BT63 5UA,
United Kingdom

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur.

- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

DIFICLIR 200 mg Filmtabletten
Fidaxomicin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Filmtablette enthält 200 mg Fidaxomicin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

100 x 1 Filmtablette.
20 x 1 Filmtablette.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Tillotts Pharma GmbH

Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/733/003 100 x 1 Filmtablette
EU/1/11/733/004 20 x 1 Filmtablette

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

dificlir 200 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN
--

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DIFICLIR 200 mg Filmtabletten
Fidaxomicin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS
--

Tillotts

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Fidaxomicin

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml der rekonstituierten Suspension enthält 40 mg Fidaxomicin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumbenzoat (E 211). Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
1 Flasche enthält 7,7 g Granulat oder, nach der Rekonstitution, 110 ml Suspension zum Einnehmen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen nach Rekonstitution.
Vor der Anwendung gut schütteln.
Die Dosierspritze und den Adapter verwenden, die vom Apotheker oder vom Angehörigen der Gesundheitsberufe bereitgestellt wurden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Die rekonstituierte Suspension kann 27 Tage lang aufbewahrt werden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Rekonstituierte Suspension: im Kühlschrank aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfeldern
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/733/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

dificlir 40 mg/ml

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

BEUTEL UND FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Fidaxomicin

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml der rekonstituierten Suspension enthält 40 mg Fidaxomicin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natriumbenzoat (E 211). Weitere Informationen, siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
1 Flasche enthält 7,7 g Granulat oder, nach der Rekonstitution, 110 ml Suspension zum Einnehmen.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen nach Rekonstitution.
Vor der Anwendung gut schütteln.
Die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und den Adapter verwenden, die vom Apotheker oder vom Angehörigen der Gesundheitsberufe bereitgestellt wurden.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Die rekonstituierte Suspension kann 27 Tage lang aufbewahrt werden.
Verfalldatum der rekonstituierten Suspension:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
Rekonstituierte Suspension: im Kühlschrank aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Tillotts

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/733/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

DIFICLIR 200 mg Filmtabletten Fidaxomicin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist DIFICLIR und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von DIFICLIR beachten?
3. Wie ist DIFICLIR einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist DIFICLIR aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist DIFICLIR und wofür wird es angewendet?

DIFICLIR ist ein Antibiotikum, das den Wirkstoff Fidaxomicin enthält.

DIFICLIR Filmtabletten werden bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg angewendet zur Behandlung von Infektionen der Dickdarmschleimhaut (Kolon) mit bestimmten Bakterien, die *Clostridioides difficile* genannt werden. Diese schwerwiegende Erkrankung kann zu schmerzhaftem, starkem Durchfall führen. DIFICLIR wirkt durch Abtötung der ursächlich für die Infektion verantwortlichen Bakterien und bewirkt einen Rückgang der damit verbundenen Durchfälle.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von DIFICLIR beachten?

DIFICLIR darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Fidaxomicin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie DIFICLIR einnehmen.

- Wenn Sie Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion verspüren, wie Atemnot (Dyspnoe), Schwellungen des Gesichts oder des Rachens (Angioödem), schweren Hautausschlag, schweren Juckreiz (Pruritus) oder starke Quaddelbildung (Urtikaria), beenden Sie die Einnahme von DIFICLIR und suchen Sie dringend medizinischen Rat bei Ihrem Arzt, Apotheker oder Ihrer örtlichen Krankenhaus-Notfallambulanz (siehe Abschnitt 4).
- Wenn Sie allergisch gegen Makrolide (eine Klasse von Antibiotika) sind, fragen Sie Ihren Arzt vor der Einnahme dieses Arzneimittels um Rat. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob dieses Arzneimittel für Sie geeignet ist.

- Wenn Sie unter Nieren- oder Leberproblemen leiden, fragen Sie bitte Ihren Arzt vor der Einnahme dieses Arzneimittels um Rat. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob dieses Medikament für Sie geeignet ist.

Zur Anwendung von Fidaxomicin in schweren Fällen der Erkrankung (z. B. pseudomembranöse Kolitis) liegen begrenzte Daten vor. Ihr Arzt weiß, ob Ihre Erkrankung in die schweren Kategorien fällt, und wird Ihnen mitteilen, ob dieses Medikament für Sie geeignet ist.

Kinder und Jugendliche

Verabreichen Sie dieses Arzneimittel nicht an Kinder mit einem Körpergewicht unter 12,5 kg, da diese Kinder eine verringerte Dosis benötigen. Zur richtigen Dosierung bei diesen Patienten kann DIFICLIR Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet werden.

Einnahme von DIFICLIR zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Die Blutspiegel von DIFICLIR können durch andere Arzneimittel, die Sie einnehmen, beeinflusst werden und die Blutspiegel anderer Arzneimittel können durch die Einnahme von DIFICLIR beeinflusst werden. Zu diesen Arzneimitteln gehören unter anderem:

- Ciclosporin (Arzneimittel zur Abschwächung der Immunreaktionen des Körpers, eingesetzt z. B. nach einer Organ- oder Knochenmarktransplantation, bei Schuppenflechte oder Ekzemen sowie bei rheumatoider Arthritis oder nephrotischem Syndrom)
- Ketoconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Erythromycin (Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs, der Atemwege und der Haut)
- Clarithromycin (Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen der Atemwege, des Rachens und der Nebenhöhlen, von Haut- und Weichteilinfektionen sowie von *Helicobacter-pylori*-Infektionen bei Zwölffingerdarm- oder Magengeschwüren)
- Verapamil (Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder zur Vorbeugung von Anfällen mit Schmerzen im Brustkorb oder nach einem Herzinfarkt zur Verhinderung eines weiteren Herzinfarkts)
- Dronedaron und Amiodaron (Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen)
- Dabigatranetexilat (Arzneimittel zur Vorbeugung der Bildung von Blutgerinnseln nach künstlichem Hüft- oder Kniegelenkersatz)

Sie sollten DIFICLIR nicht in Kombination mit den genannten Arzneimitteln einnehmen, es sei denn, Ihr Arzt rät Ihnen dazu. Sollten Sie eines der genannten Arzneimittel verwenden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Medikaments Ihren Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie sollten DIFICLIR nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihr Arzt rät Ihnen dazu. Der Grund ist, dass nicht bekannt ist, ob Fidaxomicin Ihrem Kind schaden kann.

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Fidaxomicin in die Muttermilch übergeht. Allerdings wird dies nicht erwartet. Wenn Sie stillen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird nicht erwartet, dass DIFICLIR Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigt.

DIFICLIR enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist DIFICLIR einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die Standard-Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg beträgt eine Tablette (200 mg) zweimal täglich (eine Tablette alle 12 Stunden) über 10 Tage (siehe Schema 1 unten).

Möglicherweise hat Ihr Arzt Ihnen eine andere Dosierung verschrieben. Die Empfehlung für eine alternative Dosierung ist die zweimal tägliche Einnahme an den Tagen 1-5. Nehmen Sie an Tag 6 keine Tablette ein, dann einmal täglich eine Tablette an jedem zweiten Tag an den Tagen 7-25 (siehe auch Schema 2 unten).

Schema 1: Standard-Dosierung

TAG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Morgens	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Abends	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

Schema 2: Alternative Dosierung

TAG	1	2	3	4	5					
Morgens	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
Abends	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
TAG	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg
TAG	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 Filtablette

- Keine Tablette

Nehmen Sie die Tabletten unzerkaut mit einem Glas Wasser ein. Sie können DIFICLIR vor, während oder nach einer Mahlzeit einnehmen.

Für Patienten mit einem Körpergewicht unter 12,5 kg sollte DIFICLIR Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen angewendet werden. Diese Form des Arzneimittels (Suspension zum Einnehmen) kann auch für Patienten über 12,5 kg besser geeignet sein; wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie eine größere Menge von DIFICLIR eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr Tabletten eingenommen haben als Sie sollten, sprechen Sie mit einem Arzt. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit zum Arzt, damit dieser weiß, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von DIFICLIR vergessen haben

Nehmen Sie die Tablette, sobald Sie daran denken, außer es ist Zeit für die nächste Dosis. In diesem Fall lassen Sie die vergessene Dosis aus. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von DIFICLIR abbrechen

Beenden Sie die Einnahme von DIFICLIR nur, wenn Ihr Arzt Sie dazu angewiesen hat.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel ein, bis der Behandlungszyklus abgeschlossen ist, auch wenn Sie sich bereits besser fühlen.

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels zu früh beenden, kann es sein, dass die Infektion wieder auftritt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es kann eine schwerwiegende allergische Reaktion auftreten mit Atemnot (Dyspnoe), Schwellungen des Gesichts oder des Rachens (Angioödem), schwerwiegenden Rötungen oder schwerwiegendem Juckreiz (Pruritus) (siehe Abschnitt 2). Falls derartige Reaktionen auftreten, beenden Sie die Einnahme von DIFICLIR und suchen Sie dringend medizinischen Rat bei Ihrem Arzt, Apotheker oder Ihrer örtlichen Krankenhaus-Notfallambulanz.

Die am **häufigsten** berichteten **Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)** sind:

- Erbrechen
- Übelkeit
- Verstopfung.

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind die folgenden:

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Appetitlosigkeit
- Benommenheit, Kopfschmerzen
- Mundtrockenheit, Veränderungen des Geschmacksempfindens (Dysgeusie)
- Völlegefühl, Blähungen (Flatulenz)
- Hautausschlag, Juckreiz (Pruritus)

Nebenwirkungen nicht bekannter Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Schwellungen des Gesichts oder des Rachens (Angioödem), Atemnot (Dyspnoe)

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

- Quaddeln

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das **in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist DIFICLIR aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was DIFICLIR enthält

- Der Wirkstoff ist: Fidaxomicin. Jede Filmtablette enthält 200 mg Fidaxomicin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, vorverkleisterte Stärke (Mais), Hyprolöse, Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.), Carboxymethylstärke-Natrium und Magnesiumstearat.
Umhüllung: Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Talkum, Macrogol und Lecithin (Soja).

Wie DIFICLIR aussieht und Inhalt der Packung

DIFICLIR 200 mg Filmtabletten sind kapselförmige Tabletten mit weißer bis grauweißer Färbung und „FDX“ auf der einen und „200“ auf der anderen Seite.

DIFICLIR ist erhältlich in:

100 x 1 Filmtablette in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

20 x 1 Filmtablette in perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

DIFICLIR ist auch erhältlich als Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Deutschland

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

DIFICLIR 40 mg/ml **Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen** Fidaxomicin

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist DIFICLIR und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von DIFICLIR beachten?
3. Wie ist DIFICLIR einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist DIFICLIR aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist DIFICLIR und wofür wird es angewendet?

DIFICLIR ist ein Antibiotikum, das den Wirkstoff Fidaxomicin enthält.

DIFICLIR Suspension zum Einnehmen wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren angewendet zur Behandlung von Infektionen der Dickdarmschleimhaut (Kolon) mit bestimmten Bakterien, die *Clostridioides difficile* genannt werden. Diese schwerwiegende Erkrankung kann zu schmerzhaftem, starkem Durchfall führen. DIFICLIR wirkt durch Abtötung der ursächlich für die Infektion verantwortlichen Bakterien und bewirkt einen Rückgang der damit verbundenen Durchfälle.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von DIFICLIR beachten?

DIFICLIR darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Fidaxomicin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie DIFICLIR einnehmen.

- Wenn Sie Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion verspüren, wie Atemnot (Dyspnoe), Schwellungen des Gesichts oder des Rachens (Angioödem), schweren Hautausschlag, schweren Juckreiz (Pruritus) oder starke Quaddelbildung (Urtikaria), beenden Sie die Einnahme von DIFICLIR und suchen Sie dringend medizinischen Rat bei Ihrem Arzt, Apotheker oder Ihrer örtlichen Krankenhaus-Notfallambulanz (siehe Abschnitt 4).
- Wenn Sie allergisch gegen Makrolide (eine Klasse von Antibiotika) sind, fragen Sie Ihren Arzt vor der Einnahme dieses Arzneimittels um Rat. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob dieses Arzneimittel für Sie geeignet ist.

- Wenn Sie unter Nieren- oder Leberproblemen leiden, fragen Sie bitte Ihren Arzt vor der Einnahme dieses Arzneimittels um Rat. Ihr Arzt wird Ihnen mitteilen, ob dieses Medikament für Sie geeignet ist.

Zur Anwendung von Fidaxomicin in schweren Fällen der Erkrankung (z. B. pseudomembranöse Kolitis) liegen begrenzte Daten vor. Ihr Arzt weiß, ob Ihre Erkrankung in die schweren Kategorien fällt, und wird Ihnen mitteilen, ob dieses Arzneimittel für Sie geeignet ist.

Einnahme von DIFICLIR zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Die Blutspiegel von DIFICLIR können durch andere Arzneimittel, die Sie einnehmen, beeinflusst werden und die Blutspiegel anderer Arzneimittel können durch die Einnahme von DIFICLIR beeinflusst werden. Zu diesen Arzneimitteln gehören unter anderem:

- Ciclosporin (Arzneimittel zur Abschwächung der Immunreaktionen des Körpers, eingesetzt z. B. nach einer Organ- oder Knochenmarktransplantation, bei Schuppenflechte oder Ekzemen sowie bei rheumatoider Arthritis oder nephrotischem Syndrom)
- Ketoconazol (Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen)
- Erythromycin (Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs, der Atemwege und der Haut)
- Clarithromycin (Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen der Atemwege, des Rachens und der Nebenhöhlen, von Haut- und Weichteilinfektionen sowie von *Helicobacter-pylori*-Infektionen bei Zwölffingerdarm- oder Magengeschwüren)
- Verapamil (Arzneimittel zur Behandlung von Bluthochdruck oder zur Vorbeugung von Anfällen mit Schmerzen im Brustkorb oder nach einem Herzinfarkt zur Verhinderung eines weiteren Herzinfarkts)
- Dronedaron und Amiodaron (Arzneimittel gegen Herzrhythmusstörungen)
- Dabigatranetexilat (Arzneimittel zur Vorbeugung der Bildung von Blutgerinnseln nach künstlichem Hüft- oder Kniegelenkersatz)

Sie sollten DIFICLIR nicht in Kombination mit den genannten Arzneimitteln einnehmen, es sei denn, Ihr Arzt rät Ihnen dazu. Sollten Sie eines der genannten Arzneimittel anwenden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie sollten DIFICLIR nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Ihr Arzt rät Ihnen dazu. Der Grund ist, dass nicht bekannt ist, ob Fidaxomicin Ihrem Kind schaden kann.

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Es ist nicht bekannt, ob Fidaxomicin in die Muttermilch übergeht. Allerdings wird dies nicht erwartet. Wenn Sie stillen, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird nicht erwartet, dass DIFICLIR Ihre Verkehrstüchtigkeit oder Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen oder Maschinen beeinträchtigt.

DIFICLIR enthält Natriumbenzoat (E 211)

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Natriumbenzoat (E 211) pro 1 ml der Suspension zum Einnehmen. Natriumbenzoat (E 211) kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

DIFICLIR enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml Suspension, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist DIFICLIR einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Ihr Arzt wird Ihre Dosis abhängig von Ihrem Körpergewicht festlegen.

Die Standard-Dosierung für Patienten mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg beträgt 200 mg (5 ml Suspension zum Einnehmen) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage (siehe Schema 1 unten).

Möglicherweise hat Ihr Arzt Ihnen eine andere Dosierung verschrieben. Die Empfehlung für eine alternative Dosierung ist die zweimal tägliche Einnahme an den Tagen 1-5. Nehmen Sie an Tag 6 keine Dosierung ein, dann einmal täglich eine Dosierung an jedem zweiten Tag an den Tagen 7-25 (siehe auch Schema 2 unten).

Schema 1: Standard-Dosierung

TAG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Morgens	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
Abends	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

Schema 2: Alternative Dosierung

TAG	1	2	3	4	5					
Morgens	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
Abends	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
TAG	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml
TAG	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml

5ml - Dificlir 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

- Keine Arzneimittel

Für Erwachsene und ältere Kinder (z. B. Jugendliche) kann eine andere Form dieses Arzneimittels (Tabletten) geeigneter sein; wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Für Kinder werden, je nach Körpergewicht, folgende Dosen über 10 Tage empfohlen:

Gewichtsbereich des Patienten	mg pro Dosis (alle 12 Stunden)	Volumen der Fidaxomicin-Suspension zum Einnehmen (alle 12 Stunden)
< 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

Sie können DIFICLIR vor, während oder nach einer Mahlzeit einnehmen.

Wie ist die Dosis von DIFICLIR mithilfe einer Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen einzunehmen?

Ihr Apotheker oder ein Angehöriger der Gesundheitsberufe wird die DIFICLIR Suspension zum Einnehmen zubereiten, bevor Sie sie erhalten. Wenn Sie das Arzneimittel nicht als Suspension erhalten, wenden Sie sich bitte an Ihren Apotheker oder den Angehörigen der Gesundheitsberufe.

Hinweise für die Anwendung:

Verwenden Sie die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und den Adapter, die Ihnen vom Apotheker oder dem Angehörigen der Gesundheitsberufe gegeben wurden, um sicher zu sein, dass Sie die richtige Menge abmessen. Wenn Sie keine Applikationsspritze und keinen Adapter erhalten haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Apotheker oder den Angehörigen der Gesundheitsberufe.

Ihr Apotheker wird Ihnen erklären, wie Sie das Arzneimittel mithilfe der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen abmessen. Bitte beachten Sie vor der Einnahme der DIFICLIR Suspension die folgenden Hinweise.

1. Nehmen Sie die Flasche 15 Minuten vor der Anwendung aus dem Kühlschrank.
2. Schütteln Sie die Flasche nach 15 Minuten vorsichtig 10-mal und lassen Sie die Flasche 1 Minute lang stehen.
3. Überprüfen Sie, ob die Flüssigkeit gleichmäßig und frei von Klümpchen ist (d. h. homogen).
4. Entfernen Sie anschließend die Kappe von der Flasche und setzen Sie den Adapter gemäß den Anweisungen Ihres Apothekers oder des Angehörigen der Gesundheitsberufe auf die Flasche auf.
5. Führen Sie die Spitze der Applikationsspritze in den Adapter, bis sie fest sitzt.
6. Drehen Sie die Flasche 3-mal um und drehen Sie dann die Flasche auf den Kopf, sodass sich die Applikationsspritze unten befindet.
7. Ziehen Sie den Kolben der Applikationsspritze zurück, um die von Ihrem Arzt verordnete Menge aus der umgedrehten Flasche zu entnehmen.
8. Lassen Sie die Applikationsspritze an ihrem Platz und drehen Sie die Flasche wieder um. Achten Sie dabei darauf, dass sich der Kolben nicht bewegt. Entfernen Sie vorsichtig die Applikationsspritze aus dem Adapter und vergewissern Sie sich, dass die korrekte Dosis abgemessen wurde.
9. Spritzen Sie die Suspension zum Einnehmen langsam direkt in den Mund des Patienten, bis das gesamte flüssige Arzneimittel gegeben wurde.
10. Wenn Sie einen Adapter zum Eindrücken erhalten haben, belassen Sie den Flaschenadapter im Flaschenhals oder befolgen Sie die Anweisungen Ihres Apothekers oder des Angehörigen der Gesundheitsberufe.
11. Bewahren Sie die verbliebene Suspension nach der Anwendung im Kühlschrank auf.
12. Damit Sie die Applikationsspritze erneut verwenden können, spülen Sie sie mit warmen Trinkwasser aus (mindestens 3-mal), bis klares Wasser aus der Applikationsspritze kommt. Trocknen Sie die Applikationsspritze außen und soweit wie möglich auch innen ab. Lassen Sie die Applikationsspritze bis zur weiteren Verwendung trocknen.

Wenn Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels im Krankenhaus begonnen haben, erhalten Sie vom Apotheker oder dem Angehörigen der Gesundheitsberufe bei Ihrer Entlassung die Suspension, eine Applikationsspritze und einen Adapter.

Wenn Sie eine größere Menge von DIFICLIR eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie von der Suspension zum Einnehmen mehr eingenommen haben, als Sie sollten, sprechen Sie mit einem Arzt. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit zum Arzt, damit dieser weiß, was Sie eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von DIFICLIR vergessen haben

Nehmen Sie die Suspension zum Einnehmen, sobald Sie daran denken, außer es ist Zeit für die nächste Dosis. In diesem Fall lassen Sie die vergessene Dosis aus. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von DIFICLIR abbrechen

Beenden Sie die Einnahme von DIFICLIR nur, wenn Ihr Arzt Sie dazu angewiesen hat.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel ein, bis der Behandlungszyklus abgeschlossen ist, auch wenn Sie sich bereits besser fühlen.

Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels zu früh beenden, kann es sein, dass die Infektion wieder auftritt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Es kann eine schwerwiegende allergische Reaktion auftreten mit Atemnot (Dyspnoe), Schwellungen des Gesichts oder des Rachens (Angioödem), schwerwiegenden Rötungen oder schwerwiegendem Juckreiz (Pruritus) (siehe Abschnitt 2). Falls derartige Reaktionen auftreten, beenden Sie die Einnahme von DIFICLIR und suchen Sie dringend medizinischen Rat bei Ihrem Arzt, Apotheker oder Ihrer örtlichen Krankenhaus-Notfallambulanz.

Die am **häufigsten** berichteten Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen) sind:

- Erbrechen
- Übelkeit
- Verstopfung.

Weitere mögliche Nebenwirkungen sind die folgenden:

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Appetitlosigkeit
- Benommenheit, Kopfschmerzen
- Mundtrockenheit, Veränderungen des Geschmacksempfindens (Dysgeusie)
- Völlegefühl, Blähungen (Flatulenz)
- Hautausschlag, Juckreiz (Pruritus)

Nebenwirkungen **nicht bekannter** Häufigkeit (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Schwellungen des Gesichts oder des Rachens (Angioödem), Atemnot (Dyspnoe)

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

- Quaddeln

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das **in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist DIFICLIR aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie erhalten DIFICLIR als Suspension, die bis zu 27 Tage aufbewahrt werden kann. Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Sie dürfen die Suspension nach dem auf dem Flaschenetikett angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was DIFICLIR enthält

- Der Wirkstoff ist: Fidaxomicin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium, Xanthangummi, Citronensäure, Natriumcitrat, Natriumbenzoat (siehe Abschnitt 2), Sucralose und gemischtes Beerenaroma.

Wie DIFICLIR aussieht und Inhalt der Packung

DIFICLIR wird in einer Braunglasflasche als weißes bis gelblich-weißes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bereitgestellt. Sie erhalten DIFICLIR von Ihrem Apotheker oder einem Angehörigen der Gesundheitsberufe als Suspension, die weiß bis gelblich-weiß aussieht. In der Packung sind die Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und der Adapter, die zur Anwendung dieses Arzneimittels erforderlich sind, nicht enthalten. Diese erhalten sie von Ihrem Apotheker oder einem anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe.

DIFICLIR ist auch in Form von Filmtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Deutschland

Hersteller

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Deutschland

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Hinweise zur Rekonstitution:

1. Die Glasflasche schütteln, um sicherzustellen, dass sich das Granulat frei bewegt und es nicht zu einer Verklumpung des Granulats gekommen ist.
2. 105 ml gereinigtes Wasser abmessen und in die Glasflasche geben. Es ist zu beachten, dass die Stabilität von Fidaxomicin-Granulat, das in Mineralwasser, Leitungswasser oder anderen Flüssigkeiten suspendiert wurde, nicht nachgewiesen wurde.

3. Die Glasflasche schließen und mindestens 1 Minute lang kräftig schütteln.
4. Sicherstellen, dass kein zusammenklebendes Granulat am Boden der Flasche zurückgeblieben ist oder die entstandene Suspension Klumpen enthält. Falls zusammenklebendes Granulat oder Klumpen beobachtet werden, die Glasflasche nochmals mindestens 1 Minute lang kräftig schütteln.
5. Die Flasche 1 Minute lang stehen lassen.
6. Überprüfen, ob eine homogene Suspension entstanden ist.
7. Das Verfalldatum der rekonstituierten Suspension auf das Flaschenetikett schreiben (die Dauer der Haltbarkeit der rekonstituierten Suspension beträgt 27 Tage).
8. Die Flasche vor und während der Verwendung bei Kühlschranktemperatur (2-8 °C) lagern.
9. Zur Abmessung der korrekten Dosis eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und einen Flaschenadapter auswählen, die für die Anwendung von flüssigen Arzneimitteln geeignet sind.

Nach der Rekonstitution hat die Suspension (110 ml) ein weißes bis gelblich-weißes Aussehen.

Damit der Patient oder die Pflegeperson die korrekte Dosis abmessen kann, sollte vom Angehörigen der Gesundheitsberufe eine passende im Handel erhältliche und für die Anwendung von flüssigen Arzneimitteln geeignete Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und ein Adapter ausgewählt werden. Der Adapter muss für die Verwendung in Kombination mit der gewählten Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen geeignet sein und zur Größe des Flaschenhalses passen, wie zum Beispiel ein Flaschenadapter zum Eindrücken (27 mm) oder ein Universal-Flaschenadapter.

Wenn die Behandlung mit Fidaxomicin in einem Krankenhaus eingeleitet wurde und der Patient vor Behandlungsende aus dem Krankenhaus entlassen wird, sollten dem Patienten die Suspension zum Einnehmen sowie eine geeignete Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und ein Adapter ausgehändigt werden. Die Suspension zum Einnehmen sollte nicht von Patienten oder Pflegepersonen zuhause hergestellt werden.

Die zur Abmessung der Dosis der Suspension zum Einnehmen empfohlene Größe der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ist in der folgenden Tabelle angegeben.

Empfohlene Größe der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen für eine genaue Verabreichung

Verordnetes Dosierungsvolumen	Empfohlene Spritzenkapazität
1 ml	1-ml-Applikationsspritze
2 - 5 ml	5-ml-Applikationsspritze

Die Graduierung an der Dosierspritze, die der korrekten Dosis (laut Dosierungstabelle in Abschnitt 3) entspricht, ist nach Möglichkeit zu markieren oder hervorzuheben.

Anwendung über eine enterale Ernährungssonde:

Bei einer Anwendung über eine enterale Ernährungssonde sollte vom Angehörigen der Gesundheitsberufe eine geeignete im Handel erhältliche Sonde ausgewählt werden. Für Ernährungssonden aus Polyvinylchlorid (PVC) und Polyurethan (PUR) wurde die Kompatibilität mit der Suspension zum Einnehmen gezeigt. Die Empfehlungen für die Sondengröße und das Spülvolumen mit Wasser sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Empfehlungen für die Größe der enteralen Ernährungssonde und das Spülvolumen

Empfohlene Sondengröße (Durchmesser)	Empfohlenes Spülvolumen*
4 Ch	mindestens 1 ml
5 Ch	mindestens 2 ml
6 – 7 Ch	mindestens 3 ml
8 Ch	mindestens 4 ml

* Bei 120 cm Sondenlänge

