

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DIFICLIR 200 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg fidaxomicin.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukken tablet.

Kapselformede tabletter på 14 mm, hvid til råhvid, mærket med "FDX" på den ene side og "200" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

DIFICLIR filmovertrukne tabletter er indiceret til behandling af *Clostridioides difficile*-infektioner (CDI), også kaldet *C. difficile*-associeret diarré (CDAD), hos voksne og pædiatriske patienter med en vægt på mindst 12,5 kg (se pkt. 4.2 og 5.1).

Der bør tages hensyn til officielle retningslinier vedrørende hensigtsmæssig brug af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Standarddosering

Den anbefalede dosis er 200 mg (én tablet) to gange dagligt (én gang hver 12. time) i 10 dage (se pkt. 5.1).

DIFICLIR 40 mg/ml granulat til oral suspension kan anvendes til voksne patienter, der har svært ved at synke tabletter.

Pulsdosering

Fidaxomicin 200 mg tabletter administreres to gange dagligt på dag 1-5 (ingen tabletindtagelse på dag 6) og derefter én gang dagligt hver anden dag, på dag 7-25 (se pkt. 5.1).

Hvis en dosis er blevet glemt, skal den glemte dosis tages så hurtigt som muligt, medmindre det næsten er tid til den næste dosis. I så fald skal den glemte tablet springes over.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering anses ikke for nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anses ikke for nødvendig. På grund af begrænset antal kliniske data bør fidaxomicin anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anses ikke for nødvendig. På grund af begrænset antal kliniske data bør fidaxomicin anvendes med forsigtighed til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Den anbefalede dosis til pædiatriske patienter, der vejer mindst 12,5 kg, er 200 mg administreret to gange dagligt (én gang hver 12. time) i 10 dage som filmovertrukne tabletter eller granulat til oral suspension.

Reducerede doser anbefales til patienter med en vægt under 12,5 kg. Se produktresuméet for DIFICLIR 40 mg/ml granulat til oral suspension.

Administration

DIFICLIR er til oral anvendelse.

De filmovertrukne tabletter skal indtages hele med vand.

De kan tages med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner, herunder svær angioødem, er blevet rapporteret (se pkt. 4.8). Hvis en alvorlig allergisk reaktion opstår under behandling med fidaxomicin, skal behandlingen afbrydes og passende foranstaltninger iværksættes.

Nogle patienter med overfølsomhedsreaktioner har rapporteret om tidligere allergi overfor makrolider. Fidaxomicin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt allergi overfor makrolider.

Nedsat nyre- og leverfunktion

På grund af begrænset antal kliniske data bør fidaxomicin anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pseudomembranøs colitis, fulminant eller livstruende CDI

På grund af begrænset antal kliniske data bør fidaxomicin anvendes med forsigtighed hos patienter med pseudomembranøs colitis, fulminant eller livstruende CDI.

Samtidig administration af potente P-glycoprotein-hæmmere

Samtidig administration af potente P-glycoprotein-hæmmere såsom ciclosporin, ketoconazol, erythromycin, clarithromycin, verapamil, dronedaron og amiodaron anbefales ikke (se pkt. 4.5 og 5.2). Der skal udvises forsigtighed, hvis fidaxomicin administreres samtidig med potente P-glycoprotein-hæmmere.

Pædiatrisk population

Kun én pædiatrisk patient i alderen under 6 måneder har været eksponeret for fidaxomicin i kliniske forsøg. Derfor skal der udvises forsigtighed ved behandling af patienter i alderen under 6 måneder.

Testning for *C. difficile* kolonisering eller toksin anbefales ikke til børn under 1 år på grund af en høj rate af asymptomatisk kolonisering, medmindre alvorlig diarré er til stede hos børn med risikofaktorer for stase såsom Hirschsprungs sygdom, opereret anal atresi eller andre alvorlige motilitetsygdomme. Alternative ætiologier bør altid søges, og *C. difficile* enterocolitis bevises.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

P-gp-hæmmers effekt på fidaxomicin

Fidaxomicin er substrat for P-gp. Samtidig administration af enkelt doser af P-gp-hæmmeren ciclosporin og fidaxomicin hos raske frivillige forsøgspersoner medførte en 4 og 2 gange stigning i henholdsvis C_{max} og AUC for fidaxomicin og en 9,5 og 4 gange stigning i henholdsvis C_{max} og AUC for den vigtigste aktive metabolit, OP-1118. Da den kliniske relevans af denne stigning i eksponering er uklar, frarådes samtidig administration af potente P-gp-hæmmere, såsom ciclosporin, ketoconazol, erythromycin, clarithromycin, verapamil, dronedaron og amiodaron (se pkt. 4.4 og 5.2).

Fidaxomicins effekt på P-gp-substrater

Fidaxomicin kan være en svag til moderat hæmmer af intestinal P-gp. Fidaxomicin (200 mg to gange daglig) havde en lille, men ikke klinisk relevant effekt på eksponeringen for digoxin. En større effekt på P-gp-substrater med lavere biotilgængelighed, som er mere følsomme over for intestinal P-gp-hæmning, såsom dabigatranetexilat, kan imidlertid ikke udelukkes.

Fidaxomicins effekt på andre transportører

Fidaxomicin har ikke en klinisk relevant effekt på eksponeringen for rosuvastatin, et substrat for transportørerne OATP2B1 og BCRP. Samtidig administration af 200 mg fidaxomicin 2 gange dagligt og en enkelt dosis på 10 mg rosuvastatin til raske forsøgspersoner havde ingen effekt på rosuvastatins AUC_{inf} .

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende brug af fidaxomicin til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet. For en sikkerheds skyld bør fidaxomicin undgås under graviditeten.

Amning

Det er uvist, om fidaxomicin/metabolitter udskilles i human mælk. Der forventes ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn ammet af mødre i behandling med fidaxomicin, da den systemiske eksponering er lav, men en risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttet, om amning skal ophøre eller behandling med fidaxomicin seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Fidaxomicin havde ingen effekt på fertilitet ved evaluering i rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

DIFICLIR påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkninger er opkastning (1,2 %), kvalme (2,7 %) og konstipation (1,2 %).

Tabel over bivirkninger

Tabel 1 viser bivirkninger opstillet efter organklasse, som er forbundet med administration af fidaxomicin to gange daglig i behandlingen af *C. difficile* infektion, og som er rapporteret hos mindst to patienter.

Bivirkningernes hyppighed defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne er inden for hver frekvensgruppering opstillet efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 1: Bivirkninger

MedDRA-systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Frekvens ikke kendt
Immunsystemet		udslæt, pruritus	overfølsomhedsreaktioner (angioødem, dyspnø)
Metabolisme og ernæring		nedsat appetit	
Nervesystemet		svimmelhed, hovedpine, smagsforstyrrelser	
Mave-tarm-kanalen	opkastning, kvalme, konstipation	abdominal oppustethed, flatulens, mundtørhed	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Akutte overfølsomhedsreaktioner, såsom angioødem og dyspnø, er blevet rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af fidaxomicin er evalueret hos 136 patienter i alderen fra fødslen til under 18 år. Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være den samme som hos voksne. Ud over de bivirkninger, der er vist i tabel 1, blev der rapporteret to tilfælde af urticaria.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af akut overdosering under kliniske studier eller efter markedsføring. Dog kan potentialet for bivirkninger ikke udelukkes, og der anbefales generelle understøttende foranstaltninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod diare og tarminflammation/-infektion, antibiotika
ATC kode: A07AA12

Virkningsmekanisme

Fidaxomicin er et antibiotikum, som tilhører den makrocycliske gruppe af antibakterielle midler. Fidaxomicin er baktericidal og hæmmer RNA syntesen ved bakteriel RNA polymerase. Det interfererer med RNA polymerase på et andet site end rifamycins. Hæmning af Clostridial RNA polymerase forekommer ved koncentrationer, der er 20 gange lavere end for *E. coli* enzym (1 µM vs. 20 µM), hvilket delvist kan forklare fidaxomicinaktivitetens væsentlige specificitet. Det er påvist, at fidaxomicin hæmmer *C. difficile* sporedannelse *in vitro*.

Farmakokinetisk/Farmakodynamisk forhold (PK/PD)

Fidaxomicin er et lokalt virkende lægemiddel. Som lokalt virkende lægemiddel kan det systemiske PK/PD forhold ikke fastlægges, dog har *in vitro* data vist, at fidaxomicin har tidsafhængig baktericidal aktivitet og tyder på, at tid over MIC (mindste hæmmende koncentration) er den parameter, som er mest prædiktiv for klinisk effekt.

Breakpoints

Fidaxomicin virker lokalt og kan ikke anvendes til behandling af systemiske infektioner, og derfor er etablering af et klinisk breakpoint ikke relevant. Den epidemiologiske cut-off-værdi for fidaxomicin og *C. difficile*, som adskiller vildtype-populationen fra isolater med erhvervet resistente træk, er $\geq 1,0$ mg/L.

Antimikrobielt spektrum

Fidaxomicin har et smalt antimikrobielt spektrum med baktericidal aktivitet mod *C. difficile*. Fidaxomicin har en MIC₉₀ på 0,25 mg/L, hvorimod *C. difficile* og den primære metabolit, OP-1118 har en MIC₉₀ på 8 mg/L. Gram-negative organismer er ikke modtagelige over for fidaxomicin.

Effekt på tarmfloraen

Studier har demonstreret, at fidaxomicinbehandling ikke påvirker koncentrationen af *Bacteroides* eller andre betydelige mikroorganismer i fæces hos CDI patienter.

Resistensmekanisme

Der er ingen kendte overførlige elementer, som kan føre til resistens over for fidaxomicin. Dertil er der ikke fundet kryds-resistens med andre antibiotika inklusiv β -lactamer, makrolider, metronidazoler, quinoloner, rifampin og vancomycin. Specifikke mutationer i RNA-polymerase er forbundet med reduceret følsomhed for fidaxomicin.

Klinisk virkning hos voksne

Fidaxomicins virkning blev evalueret i to afgørende, randomiserede, dobbeltblinde fase 3-studier (studie 003 og 004). Fidaxomicin blev sammenlignet med oralt administreret vancomycin. Det primære endepunkt var klinisk helbredelse, vurderet efter 12 dage.

Der blev påvist non-inferioritet for fidaxomicin sammenlignet med vancomycin i begge studier (se tabel 2).

Tabel 2: Samlede resultater af studie 003 og 004

Per protokol (PP)	Fidaxomicin (200 mg to gange dagligt i 10 dage)	Vancomycin (125 mg fire gange dagligt i 10 dage)	95 % konfidensinterval*
Klinisk helbredelse	91,9 % (442/481 patienter)	90,2 % (467/518 patienter)	(-1,8; 5,3)
modificeret Intent-to-Treat (mITT)	Fidaxomicin (200 mg to gange dagligt)	Vancomycin (125 mg fire gange dagligt)	95 % konfidensinterval*
Klinisk helbredelse	87,9 % (474/539 patienter)	86,2 % (488/566 patienter)	(-2,3; 5,7)

*for behandlingsforskel

Recidivraten i de første 30 dage efter behandling blev vurderet som et sekundært endepunkt. Recidivraten (inklusive tilbagefald) var signifikant lavere for fidaxomicin (14,1 % vs. 26,0 % med et 95 % CI på [-16,8 %, -6,8 %]). Disse forsøg var dog ikke designet prospektivt til at påvise forebyggelse af geninfektion med en ny stamme.

Beskrivelse af patientpopulationen i de afgørende kliniske forsøg med voksne

I de to afgørende kliniske forsøg med patienter med CDI var 47,9 % (479/999) af patienterne (pr. protokol-populationen) ≥ 65 år gamle, og 27,5 % (275/999) af patienterne blev behandlet samtidigt med antibiotika i forsøgsperioden. Fireogtyve procent af patienterne opfyldte mindst et af de følgende tre kriterier for scoren svær ved baseline: Legemstemperatur $>38,5$ °C, leukocyttælling >15.000 eller kreatininværdi $\geq 1,5$ mg/dl. Patienter med fulminant kolitis og patienter med multiple CDI-episoder (defineret som mere end én tidligere episode inden for de sidste 3 måneder) blev ekskluderet fra forsøgene.

Forsøg med pulsdosering af fidaxomicin (EXTEND)

EXTEND var et randomiseret, ublindt studie til sammenligning af pulsdosering af fidaxomicin og oral administration af vancomycin. Det primære endepunkt var vedvarende klinisk helbredelse 30 dage efter behandlingsophør (dag 55 for fidaxomicin, dag 40 for vancomycin). Vedvarende klinisk helbredelse 30 dage efter behandlingsophør var signifikant højere for fidaxomicin vs. vancomycin (se tabel 3).

Tabel 3: Resultater af EXTEND-studiet

modificeret Intent-to-Treat (mITT)	Fidaxomicin (200 mg to gange dagligt i 5 dage, derefter 200 mg hver anden dag)	Vancomycin (125 mg fire gange dagligt i 10 dage)	95 % konfidensinterval*
Klinisk helbredelse 30 dage efter behandlingsophør	70,1 % (124/177 patienter)	59,2 % (106/179 patienter)	(1,0; 20,7)

*for behandlingsforskel

Beskrivelse af patientpopulationen i forsøg med pulsdosering af fidaxomicin

Forsøget blev udført hos voksne i alderen 60 år og derover. Patienternes medianalder var 75. 72 % (257/356) fik andre antibiotika inden for de sidste 90 dage. 36,5 % havde en svær infektion.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af fidaxomicin hos pædiatriske patienter i alderen fra fødslen til under 18 år blev undersøgt i et investigatorblindet, randomiseret multicenter- og parallelgruppeforsøg, hvor 148 patienter blev randomiseret til enten fidaxomicin eller vancomycin i forholdet 2:1. I alt 30, 49, 40 og 29 patienter blev randomiseret i aldersgrupperne fra henholdsvis fødsel til <2 år, 2 til <6 år, 6 til <12 år og 12 til <18 år. Bekræftet klinisk respons 2 dage efter afslutning af behandlingen var sammenlignelig mellem fidaxomicin- og vancomycin-gruppen (77,6 % vs. 70,5 % med en pointforskel på 7,5 % og 95 % CI for forskellen på [-7,4 %, 23,9 %]). Recidivraten på 30 dage efter afslutning af behandlingen var numerisk lavere med fidaxomicin (11,8 % vs. 29,0 %), men rateforskellen er ikke statistisk signifikant (pointforskel på -15,8 % og 95 % CI for forskellen på [-34,5 %, 0,5 %]). Begge behandlinger havde en sammenlignelig sikkerhedsprofil.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Biotilgængeligheden hos mennesker er ukendt. Hos raske voksne er den gennemsnitlige C_{max} 9,88 ng/ml og AUC_{0-t} er 69,5 ng-hr/ml efter administration af 200 mg fidaxomicin med en T_{max} på 1,75 timer. Hos CDI patienter tenderer den gennemsnitlige peak plasmakonzentration af fidaxomicin og den primære metabolit OP-1118 til at være 2 til 6 gange højere end hos raske voksne. Der var begrænset akkumulation af fidaxomicin eller OP-1118 i plasma efter administration af 200 mg fidaxomicin hver 12. time i 10 dage.

C_{max} for fidaxomicin og OP-1118 i plasma var 22 % og 33 % lavere efter et fedtholdigt måltid vs. faste, mens omfanget af eksponering (AUC_{0-t}) var tilsvarende.

Fidaxomicin og metabolitten OP-1118 er substrater for P-gp.

In vitro studier viste, at fidaxomicin og metabolitten OP-1118 er hæmmere af transportørerne BCRP, MRP2 og OATP2B1, men blev ikke fundet at være substrater. Den kliniske relevans er endnu ikke kendt. Under forhold sammenlignelige med klinisk anvendelse har fidaxomicin ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen for rosuvastatin, et substrat for OATP2B1 og BCRP (se pkt. 4.5). Den kliniske relevans af MRP2-hæmning er endnu ikke kendt.

Fordeling

Fordelingsvolumet i mennesker er ukendt på grund af meget begrænset absorption af fidaxomicin.

Biotransformation

Der er ikke udført nogen omfattende analyse af metabolitter i plasma på grund af lavt niveau af systemisk absorption af fidaxomicin. Den primære metabolit, OP-1118, dannes via hydrolyse af isobutyryl ester. *In vitro* metabolismestudier viste, at dannelsen af OP-1118 ikke afhænger af CYP450-enzymet. Denne metabolit udviser også antimikrobiel aktivitet (se pkt. 5.1).

Fidaxomicin hverken inducerer eller hæmmer CYP450-enzymet *in vitro*.

Elimination

Efter en enkelt dosis på 200 mg fidaxomicin var størstedelen af dosis (>92 %) bevaret som fidaxomicin eller metabolitten, OP-1118 (66 %) i fæces. Hovedeliminationsvejen af systemisk tilgængeligt fidaxomicin er ikke karakteriseret. Elimination via urinvejene er ubetydelig (<1 %). Kun

en ganske lav koncentration af OP-1118, og ingen fidaxomicin, blev detekteret i human urin. Halveringstiden for fidaxomicin er ca. 8-10 timer.

Særlige populationer

Ældre

Plasmaniveauer synes at være forhøjede hos ældre (≥ 65 år). Fidaxomicin og OP-1118 niveauer var gennemsnitligt 2 gange højere hos patienter ≥ 65 år sammenlignet med patienter < 65 år. Denne forskel anses ikke for at være klinisk relevant.

Pædiatrisk population

Efter administration af filmovertukne tabletter var de gennemsnitlige (SD) plasmaniveauer hos de pædiatriske patienter i alderen 6 til under 18 år henholdsvis 48,53 (69,85) ng/ml og 143,63 (286,31) ng/ml for fidaxomicin og dets hovedmetabolit OP-1118 1-5 timer efter dosis.

Inflammatorisk tarmsygdom

Data fra et open-label, enkeltarmet studie hos voksne CDI patienter med samtidig inflammatorisk tarmsygdom (IBD) indikerede ingen væsentlig forskel i plasmakoncentrationer af fidaxomicin eller dets hovedmetabolit OP-1118 hos patienter med IBD sammenlignet med patienter uden IBD i andre studier. Maksimale plasmakoncentrationer af fidaxomicin og OP-1118 hos CDI patienter med samtidig IBD var inden for området af plasmakoncentrationer fundet hos CDI patienter uden IBD.

Nedsat leverfunktion

Begrænsede data fra voksne patienter med en aktiv historie med kronisk levercirrose i Fase 3 studier viste, at median-plasmakoncentrationen af fidaxomicin og OP-1118 hos disse patienter i gennemsnit var henholdsvis 2 og 3 gange højere end hos patienter uden levercirrose.

Nedsat nyrefunktion

Begrænsede data fra voksne patienter tyder på, at der ikke er nogen større forskel i plasmakoncentrationen af fidaxomicin eller OP-1118 mellem patienter med nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 50 ml/min) og patienter med normal nyrefunktion (kreatinin-clearance ≥ 50 ml/min).

Køn, vægt og race

Begrænsede data tyder på, at køn, vægt og race ikke har nogen større indflydelse på plasmakoncentrationen af fidaxomicin eller OP-1118.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet.

Reproduktions- og fertilitetsparametre viste ikke statistisk signifikante forskelle hos rotter behandlet med fidaxomicin i doser op til 6,3 mg/kg/dag (intravenøs).

Der er ikke observeret målorganer for toksicitet hos unge dyr, og der er ikke observeret vigtige potentielle risici i de non-kliniske forsøg, der kunne være relevant for pædiatriske patienter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter:

Mikrokrystallinsk cellulose
Prægelatineret stivelse (majs)

Hydroxypropylcellulose
Butyleret hydroxytoluen
Natriumstivelseglycolat
Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Polyvinylalkohol
Titandioxid (E171)
Talcum
Polyethylenglycol
Lecithin (soja)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

100 x 1 filmovertrukken tablet i alu/alu perforerede enkeltdosisblistre.
20 x 1 filmovertrukken tablet i alu/alu perforerede enkeltdosisblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/733/003-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 05 december 2011
Dato for seneste fornyelse: 22 august 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

DIFICLIR 40 mg/ml granulat til oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml oral suspension indeholder 40 mg fidaxomicin efter rekonstitution med vand.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat til oral suspension.

Hvidt til gullighvidt granulat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

DIFICLIR-granulat til oral suspension er indiceret til behandling af *Clostridioides difficile*-infektioner (CDI), også kaldet *C. difficile*-associeret diarré (CDAD), hos voksne og pædiatriske patienter fra fødslen til <18 år (se pkt. 4.2 og 5.1).

Der bør tages hensyn til officielle retningslinier vedrørende hensigtsmæssig brug af antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Voksne

Standarddosering

Den anbefalede dosis er 200 mg (5 ml) administreret to gange dagligt (én gang hver 12. time) i 10 dage (se pkt. 5.1).

Pulsdosering

Fidaxomicin 40 mg/ml granulat til oral suspension (5 ml) administreres to gange dagligt på dag 1-5 (ingen indtagelse af suspension på dag 6) og derefter én gang dagligt hver anden dag, på dag 7-25 (se pkt. 5.1).

Hvis en dosis er blevet glemt, skal den glemte dosis tages så hurtigt som muligt, medmindre det næsten er tid til den næste dosis. I så fald skal den glemte suspensionen springes over.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering anses ikke for nødvendig. På grund af begrænset antal kliniske data bør fidaxomicin anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering anses ikke for nødvendig. På grund af begrænset antal kliniske data bør fidaxomicin anvendes med forsigtighed til patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Til passende dosering af den pædiatriske population kan granulat til oral suspension eller filmovertrukne tabletter anvendes.

Den anbefalede dosis til pædiatriske patienter, der vejer mindst 12,5 kg, er 200 mg (5 ml oral suspension) to gange dagligt (én gang hver 12. time) i 10 dage.

Den anbefalede dosis af den orale suspension til pædiatriske patienter, ud fra vægt, der skal administreres to gange dagligt (én gang hver 12. time) i 10 dage, vises i tabellen nedenfor.

Tabel 1: Doseringsvejledning til oral suspension

Patientens vægtinterval	Mg pr. dosis (hver 12. time)	Volumen af fidaxomicin oral suspension (hver 12. time)
<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

Administration

DIFICLIR er til oral anvendelse (via indtagelse eller en enteral ernæringssonde ved hjælp af en sprøjte om nødvendigt).

Granulat til oral suspension kan tages med eller uden mad.

For instruktioner om rekonstitution af lægemidlet før administration og administration via en enteral ernæringssonde, se pkt. 6.6.

Brugsanvisning til oral suspension:

Flasken skal tages ud af køleskabet 15 minutter før administration og rystes forsigtigt cirka 10 gange. Efter rekonstitution må den orale suspension kun administreres med den orale sprøjte og adapter, der er udleveret af sundhedspersonen. Flasken skal opbevares i køleskabet efter hver brug.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner, herunder svær angioødem, er blevet rapporteret (se pkt. 4.8). Hvis en alvorlig allergisk reaktion opstår under behandling med fidaxomicin, skal behandlingen afbrydes og passende foranstaltninger iværksættes.

Nogle patienter med overfølsomhedsreaktioner har rapporteret om tidligere allergi overfor makrolider. Fidaxomicin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med kendt allergi overfor makrolider.

Nedsat nyre- og leverfunktion

På grund af begrænset antal kliniske data bør fidaxomicin anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller moderat til svært nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

Pseudomembranøs colitis, fulminant eller livstruende CDI

På grund af begrænset antal kliniske data bør fidaxomicin anvendes med forsigtighed hos patienter med pseudomembranøs colitis, fulminant eller livstruende CDI.

Samtidig administration af potente P-glycoprotein-hæmmere

Samtidig administration af potente P-glycoprotein-hæmmere såsom ciclosporin, ketoconazol, erythromycin, clarithromycin, verapamil, dronedaron og amiodaron anbefales ikke (se pkt. 4.5 og 5.2). Der skal udvises forsigtighed, hvis fidaxomicin administreres samtidig med potente P-glycoprotein-hæmmere.

DIFICLIR indeholder natrium

DIFICLIR indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 5 ml suspension, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Pædiatrisk population

Kun én pædiatrisk patient i alderen under 6 måneder og ingen patienter med en vægt under 4 kg har været eksponeret for fidaxomicin i kliniske forsøg. Derfor skal fidaxomicin anvendes med forsigtighed til disse patienter.

Testning for *C. difficile* kolonisering eller toksin anbefales ikke til børn under 1 år på grund af en høj rate af asymptomatisk kolonisering, medmindre alvorlig diarré er til stede hos børn med risikofaktorer for stase såsom Hirschsprungs sygdom, opereret anal atresi eller andre alvorlige motilitetsygdomme. Alternative ætiologier bør altid søges, og *C. difficile* enterocolitis bevises.

Natriumbenzoat-indhold

Dette lægemiddel indeholder 2,5 mg natriumbenzoat (E 211) i hver ml oral suspension. Natriumbenzoat (E 211) kan øge gulsot hos nyfødte (op til 4 uger).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

P-gp-hæmmers effekt på fidaxomicin

Fidaxomicin er substrat for P-gp. Samtidig administration af enkeltdoser af P-gp-hæmmeren ciclosporin og fidaxomicin hos raske frivillige forsøgspersoner medførte en 4 og 2 gange stigning i henholdsvis C_{\max} og AUC for fidaxomicin og en 9,5 og 4 gange stigning i henholdsvis C_{\max} og AUC for den vigtigste aktive metabolit, OP-1118. Da den kliniske relevans af denne stigning i eksponering er uklar, frarådes samtidig administration af potente P-gp-hæmmere, såsom ciclosporin, ketoconazol, erythromycin, clarithromycin, verapamil, dronedaron og amiodaron (se pkt. 4.4 og 5.2).

Fidaxomicins effekt på P-gp-substrater

Fidaxomicin kan være en svag til moderat hæmmer af intestinal P-gp. Fidaxomicin (200 mg to gange daglig) havde en lille, men ikke klinisk relevant effekt på eksponeringen for digoxin. En større effekt på P-gp-substrater med lavere biotilgængelighed, som er mere følsomme over for intestinal P-gp-hæmning, såsom dabigatranetexilat, kan imidlertid ikke udelukkes.

Fidaxomicins effekt på andre transportører

Fidaxomicin har ikke en klinisk relevant effekt på eksponeringen for rosuvastatin, et substrat for transportørerne OATP2B1 og BCRP. Samtidig administration af 200 mg fidaxomicin 2 gange dagligt og en enkelt dosis på 10 mg rosuvastatin til raske forsøgspersoner havde ingen effekt på rosuvastatins AUC_{inf} .

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen tilgængelige data vedrørende brug af fidaxomicin til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet. For en sikkerheds skyld bør fidaxomicin undgås under graviditeten.

Amning

Det er uvist, om fidaxomicin/metabolitter udskilles i human mælk. Der forventes ingen påvirkning af nyfødte/spædbørn ammet af mødre i behandling med fidaxomicin, da den systemiske eksponering er lav, men en risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal beslutes, om amning skal ophøre eller behandling med fidaxomicin seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Fidaxomicin havde ingen effekt på fertilitet ved evaluering i rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

DIFICLIR påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkninger er opkastning (1,2 %), kvalme (2,7 %) og konstipation (1,2 %).

Tabel over bivirkninger

Tabel 2 viser bivirkninger opstillet efter organklasse, som er forbundet med administration af fidaxomicin to gange daglig i behandlingen af *C. difficile* infektion, og som er rapporteret hos mindst to patienter.

Bivirkningernes hyppighed defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjælden ($< 1/10.000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Bivirkningerne er inden for hver frekvensgruppering opstillet efter faldende sværhedsgrad.

Tabel 2: Bivirkninger

MedDRA-systemorganklasse		Almindelig	Ikke almindelig	Frekvens ikke kendt
Immunsystemet			udslæt, pruritus	overfølsomhedsreaktioner (angioødem, dyspnø)
Metabolisme og ernæring			nedsat appetit	
Nervesystemet			svimmelhed, hovedpine, smagsforstyrrelser	
Mave-tarm-kanalen		opkastning, kvalme,	abdominal oppustethed,	

		konstipation	flatulens, mundtørhed	
--	--	--------------	--------------------------	--

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Akutte overfølsomhedsreaktioner, såsom angioødem og dyspnø, er blevet rapporteret efter markedsføring (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af fidaxomicin er evalueret hos 136 patienter i alderen fra fødslen til under 18 år. Hyppigheden, typen og sværhedsgraden af bivirkninger hos børn forventes at være den samme som hos voksne. Ud over de bivirkninger, der er vist i tabel 2, blev der rapporteret to tilfælde af urticaria.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af akut overdosering under kliniske studier eller efter markedsføring. Dog kan potentialet for bivirkninger ikke udelukkes, og der anbefales generelle understøttende foranstaltninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod diare og tarminflammation/-infektion, antibiotika
ATC kode: A07AA12

Virkningsmekanisme

Fidaxomicin er et antibiotikum, som tilhører den makrocycliske gruppe af antibakterielle midler. Fidaxomicin er baktericidal og hæmmer RNA syntesen ved bakteriel RNA polymerase. Det interfererer med RNA polymerase på et andet site end rifamycins. Hæmning af Clostridial RNA polymerase forekommer ved koncentrationer, der er 20 gange lavere end for *E. coli* enzym (1 µM vs. 20 µM), hvilket delvist kan forklare fidaxomicinaktivitetens væsentlige specificitet. Det er påvist, at fidaxomicin hæmmer *C. difficile* sporedannelse *in vitro*.

Farmakokinetisk/Farmakodynamisk forhold (PK/PD)

Fidaxomicin er et lokalt virkende lægemiddel. Som lokalt virkende lægemiddel kan det systemiske PK/PD forhold ikke fastlægges, dog har *in vitro* data vist, at fidaxomicin har tidsafhængig baktericidal aktivitet og tyder på, at tid over MIC (mindste hæmmende koncentration) er den parameter, som er mest prædiktiv for klinisk effekt.

Breakpoints

Fidaxomicin virker lokalt og kan ikke anvendes til behandling af systemiske infektioner, og derfor er etablering af et klinisk breakpoint ikke relevant. Den epidemiologiske cut-off-værdi for fidaxomicin og *C. difficile*, som adskiller vildtype-populationen fra isolater med erhvervet resistente træk, er $\geq 1,0$ mg/L.

Antimikrobielt spektrum

Fidaxomicin har et smalt antimikrobielt spektrum med baktericidal aktivitet mod *C. difficile*. Fidaxomicin har en MIC₉₀ på 0,25 mg/L, hvorimod *C. difficile* og den primære metabolit, OP-1118 har en MIC₉₀ på 8 mg/L. Gram-negative organismer er ikke modtagelige over for fidaxomicin.

Effekt på tarmfloraen

Studier har demonstreret, at fidaxomicinbehandling ikke påvirker koncentrationen af *Bacteroides* eller andre betydelige mikroorganismer i fæces hos CDI patienter.

Resistensmekanisme

Der er ingen kendte overførlige elementer, som kan føre til resistens over for fidaxomicin. Dertil er der ikke fundet kryds-resistens med andre antibiotika inklusiv β -lactamer, makrolider, metronidazoler, quinoloner, rifampin og vancomycin. Specifikke mutationer i RNA-polymerase er forbundet med reduceret følsomhed for fidaxomicin.

Klinisk virkning hos voksne

Fidaxomicins virkning blev evalueret i to afgørende, randomiserede, dobbeltblinde fase 3-studier (studie 003 og 004). Fidaxomicin blev sammenlignet med oralt administreret vancomycin. Det primære endepunkt var klinisk helbredelse, vurderet efter 12 dage.

Der blev påvist non-inferioritet for fidaxomicin sammenlignet med vancomycin i begge studier (se tabel 3).

Tabel 3: Samlede resultater af studie 003 og 004

Per protokol (PP)	Fidaxomicin (200 mg to gange dagligt i 10 dage)	Vancomycin (125 mg fire gange dagligt i 10 dage)	95 % konfidensinterval*
Klinisk helbredelse	91,9 % (442/481 patienter)	90,2 % (467/518 patienter)	(-1,8; 5,3)
modifieret Intent-to-Treat (mITT)	Fidaxomicin (200 mg to gange dagligt)	Vancomycin (125 mg fire gange dagligt)	95 % konfidensinterval*
Klinisk helbredelse	87,9 % (474/539 patienter)	86,2 % (488/566 patienter)	(-2,3; 5,7)

*for behandlingsforskel

Recidivraten i de første 30 dage efter behandling blev vurderet som et sekundært endepunkt. Recidivraten (inklusive tilbagefald) var signifikant lavere for fidaxomicin (14,1 % vs. 26,0 % med et 95 % CI på [-16,8 %, -6,8 %]). Disse forsøg var dog ikke designet prospektivt til at påvise forebyggelse af geninfektion med en ny stamme.

Beskrivelse af patientpopulationen i de afgørende kliniske forsøg med voksne

I de to afgørende kliniske forsøg med patienter med CDI var 47,9 % (479/999) af patienterne (pr. protokol-populationen) ≥ 65 år gamle, og 27,5 % (275/999) af patienterne blev behandlet samtidigt med antibiotika i forsøgsperioden. Fireogtyve procent af patienterne opfyldte mindst et af de følgende tre kriterier for scoren svær ved baseline: Legemstemperatur $>38,5$ °C, leukocyttælling >15.000 eller kreatininværdi $\geq 1,5$ mg/dl. Patienter med fulminant kolitis og patienter med multiple CDI-episoder (defineret som mere end én tidligere episode inden for de sidste 3 måneder) blev ekskluderet fra forsøgene.

Forsøg med pulsdosering af fidaxomicin (EXTEND)

EXTEND var et randomiseret, ublindet studie til sammenligning af pulsdosering af fidaxomicin og oral administration af vancomycin. Det primære endepunkt var vedvarende klinisk helbredelse 30 dage efter behandlingsophør (dag 55 for fidaxomicin, dag 40 for vancomycin). Vedvarende klinisk helbredelse 30 dage efter behandlingsophør var signifikant højere for fidaxomicin vs. vancomycin (se tabel 4).

Tabel 4: Resultater af EXTEND-studiet

modificeret Intent-to-Treat (mITT)	Fidaxomicin (200 mg to gange dagligt i 5 dage, derefter 200 mg hver anden dag)	Vancomycin (125 mg fire gange dagligt i 10 dage)	95 % konfidensinterval*
Klinisk helbredelse 30 dage efter behandlingsophør	70,1 % (124/177 patienter)	59,2 % (106/179 patienter)	(1,0; 20,7)

*for behandlingsforskel

Beskrivelse af patientpopulationen i forsøg med pulsdosering af fidaxomicin

Forsøget blev udført hos voksne i alderen 60 år og derover. Patienternes medianalder var 75. 72 % (257/356) fik andre antibiotika inden for de sidste 90 dage. 36,5 % havde en svær infektion.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af fidaxomicin hos pædiatriske patienter i alderen fra fødslen til under 18 år blev undersøgt i et investigatorblindet, randomiseret multicenter- og parallelgruppeforsøg, hvor 148 patienter blev randomiseret til enten fidaxomicin eller vancomycin i forholdet 2:1. I alt 30, 49, 40 og 29 patienter blev randomiseret i aldersgrupperne fra henholdsvis fødsel til <2 år, 2 til <6 år, 6 til <12 år og 12 til <18 år. Bekræftet klinisk respons 2 dage efter afslutning af behandlingen var sammenlignelig mellem fidaxomicin- og vancomycin-gruppen (77,6 % vs. 70,5 % med en pointforskel på 7,5 % og 95 % CI for forskellen på [-7,4 %, 23,9 %]). Recidivraten på 30 dage efter afslutning af behandlingen var numerisk lavere med fidaxomicin (11,8 % vs. 29,0 %), men rateforskellen er ikke statistisk signifikant (pointforskel på -15,8 % og 95 % CI for forskellen på [-34,5 %, 0,5 %]). Begge behandlinger havde en sammenlignelig sikkerhedsprofil.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Biotilgængeligheden hos mennesker er ukendt. Efter administration af fidaxomicin filmovertrukne tabletter til raske voksne er den gennemsnitlige C_{max} 9,88 ng/ml og AUC_{0-t} er 69,5 ng-hr/ml efter administration af 200 mg fidaxomicin med en T_{max} på 1,75 timer. Hos CDI patienter tenderer den gennemsnitlige peak plasmakonzentration af fidaxomicin og den primære metabolit OP-1118 til at være 2 til 6 gange højere end hos raske voksne. Der var begrænset akkumulation af fidaxomicin eller OP-1118 i plasma efter administration af 200 mg fidaxomicin hver 12. time i 10 dage.

C_{max} for fidaxomicin og OP-1118 i plasma var 22 % og 33 % lavere efter et fedtholdigt måltid vs. faste, mens omfanget af eksponering (AUC_{0-t}) var tilsvarende.

Fidaxomicin og metabolitten OP-1118 er substrater for P-gp.

In vitro studier viste, at fidaxomicin og metabolitten OP-1118 er hæmmere af transportørerne BCRP, MRP2 og OATP2B1, men blev ikke fundet at være substrater. Den kliniske relevans er endnu ikke kendt. Under forhold sammenlignelige med klinisk anvendelse har fidaxomicin ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen for rosuvastatin, et substrat for OATP2B1 og BCRP (se pkt. 4.5). Den kliniske relevans af MRP2-hæmning er endnu ikke kendt.

Fordeling

Fordelingsvolumet i mennesker er ukendt på grund af meget begrænset absorption af fidaxomicin.

Biotransformation

Der er ikke udført nogen omfattende analyse af metabolitter i plasma på grund af lavt niveau af systemisk absorption af fidaxomicin. Den primære metabolit, OP-1118, dannes via hydrolyse af isobutyryl ester. *In vitro* metabolismestudier viste, at dannelsen af OP-1118 ikke afhænger af CYP450-enzymet. Denne metabolit udviser også antimikrobiel aktivitet (se pkt. 5.1).

Fidaxomicin hverken inducerer eller hæmmer CYP450-enzymet *in vitro*.

Elimination

Efter en enkelt dosis på 200 mg fidaxomicin var størstedelen af dosis (>92 %) bevaret som fidaxomicin eller metabolitten, OP-1118 (66 %) i fæces. Hovedeliminationsvejen af systemisk tilgængeligt fidaxomicin er ikke karakteriseret. Elimination via urinvejene er ubetydelig (<1 %). Kun en ganske lav koncentration af OP-1118, og ingen fidaxomicin, blev detekteret i human urin. Halveringstiden for fidaxomicin er ca. 8-10 timer.

Særlige populationer

Pædiatrisk population

Efter administration af den orale suspension var de gennemsnitlige (SD) plasmaniveauer hos de pædiatriske patienter i alderen fra fødslen til under 18 år henholdsvis 34,60 (57,79) ng/ml og 102,38 (245,19) ng/ml for fidaxomicin og dets hovedmetabolit OP-1118 1-5 timer efter dosis.

Ældre

Plasmaniveauer synes at være forhøjede hos ældre (≥ 65 år). Fidaxomicin og OP-1118 niveauer var gennemsnitligt 2 gange højere hos patienter ≥ 65 år sammenlignet med patienter < 65 år. Denne forskel anses ikke for at være klinisk relevant.

Inflammatorisk tarmsygdom

Data fra et open-label, enkeltarmet studie hos voksne CDI patienter, der havde en samtidig inflammatorisk tarmsygdom (IBD) og brugte tabletformuleringen, indikerede ingen væsentlig forskel i plasmakoncentrationer af fidaxomicin eller dets hovedmetabolit OP-1118 hos patienter med IBD sammenlignet med patienter uden IBD i andre studier. Maksimale plasmakoncentrationer af fidaxomicin og OP-1118 hos CDI patienter med samtidig IBD var inden for området af plasmakoncentrationer fundet hos CDI patienter uden IBD.

Nedsat leverfunktion

Begrænsede data i Fase 3 studier med voksne patienter, der brugte tabletformuleringen og havde en aktiv historie med kronisk levercirrose, viste, at median-plasmakoncentrationen af fidaxomicin og OP-1118 hos disse patienter i gennemsnit kan være henholdsvis 2 og 3 gange højere end hos patienter uden levercirrose.

Nedsat nyrefunktion

Begrænsede data fra voksne patienter, der bruger tabletformuleringen, tyder på, at der ikke er nogen større forskel i plasmakoncentrationen af fidaxomicin eller OP-1118 mellem patienter med nedsat nyrefunktion (kreatinin-clearance < 50 ml/min) og patienter med normal nyrefunktion (kreatinin-clearance ≥ 50 ml/min).

Køn, vægt og race

Begrænsede data tyder på, at køn, vægt og race ikke har nogen større indflydelse på plasmakoncentrationen af fidaxomicin eller OP-1118.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og reproduktionstoksicitet.

Reproduktions- og fertilitetsparametre viste ikke statistisk signifikante forskelle hos rotter behandlet med fidaxomicin i doser op til 6,3 mg/kg/dag (intravenøs).

Der er ikke observeret målorganer for toksicitet hos unge dyr, og der er ikke observeret vigtige potentielle risici i de non-kliniske forsøg, der kunne være relevant for pædiatriske patienter.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Cellulose, mikrokrySTALLINSK
Natriumstivelseglycolat
Xanthangummi
Citronsyre
Natriumcitrat
Natriumbenzoat (E 211)
Sucralose
Blandet bærsmag

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Den rekonstituerede suspension er stabil 27 dage i køleskabet (2 °C – 8 °C).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevaringsforhold efter rekonstitution, se pkt. 6.3.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Ravfarvet glasflaske med børnesikret polypropylenlåg i en foliepose, der indeholder 7,7 g granulat til oral suspension.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

DIFICLIR-granulat til oral suspension skal rekonstitueres af apotekspersonalet eller en anden sundhedsperson før udlevering til patienten. Patienter eller omsorgspersoner bør ikke klargøre den orale suspension hjemme.

Instruktioner til rekonstitution:

1. Ryst glasflasken for at sikre, at granulatet bevæger sig frit, og at det ikke klumper.
2. Opmål 105 ml rensset vand og tilsæt det til glasflasken. Bemærk, at stabiliteten af fidaxomicin-granulat suspenderet i mineralvand, postevand eller andre væsker ikke er klarlagt.

3. Luk glasflasken og ryst den kraftigt i mindst 1 minut.
4. Kontrollér, at der ikke er klumper i den resulterende væske nederst i flasken. Hvis der observeres klumper, skal glasset rystet kraftigt igen i mindst 1 minut.
5. Lad flasken stå i 1 minut.
6. Kontrollér, at der er opnået en homogen suspension.
7. Skriv udløbsdatoen for den rekonstituerede suspension på flaskens etiket (opbevaringstiden for den rekonstituerede suspension er 27 dage).
8. Opbevar flasken ved køleskabstemperatur (2-8 °C) før og under brug.
9. Vælg en passende oral sprøjte og flaskeadapter, der egner sig til at dispensere flydende medicin for at opmåle den korrekte dosis.

Efter rekonstitution vil suspensionen (110 ml) fremstå som hvid til gullighvid.

Sundhedspersonen skal vælge en relevant kommercielt tilgængelig oral sprøjte og adapter, der egner sig til at dispensere flydende medicin, således at patienten eller omsorgspersonen har mulighed for at opmåle den korrekte dosis. Adapteren skal være egnet til at kunne anvendes sammen med den udvalgte orale sprøjte og passe til flaskehalsstørrelsen, for eksempel en tryk-i-flaskeadapter (PIBA) (27 mm) eller en universal flaskeadapter.

Hvis behandlingen med fidaxomicin blev påbegyndt på et hospital, og patienten bliver udskrevet før afslutning af behandlingen på hospitalet, skal patienten have den orale suspension og en passende oral sprøjte og adapter udleveret. Patienter eller omsorgspersoner bør ikke klargøre den orale suspension hjemme.

Den anbefalede kapacitet for den orale sprøjte til opmåling af dosis af den orale suspension kan ses i tabellen nedenfor.

Tabel 5: Anbefalet kapacitet for oral sprøjte til nøjagtig dispensering

Ordineret doseringsvolumen	Anbefalet kapacitet for oral sprøjte
1 ml	1 ml oral sprøjte
2 – 5 ml	5 ml oral sprøjte

Om muligt skal den inddeling, der svarer til den relevante dosis, mærkes eller fremhæves (i henhold til doseringstabellen i pkt. 4.2) på den orale sprøjte.

Administration via en enteral ernæringssonde:

I tilfælde af administration via en enteral ernæringssonde skal sundhedspersonen vælge en relevant kommercielt tilgængelig sonde. Enterale ernæringssonder fremstillet af polyvinylchlorid (PVC) og polyurethan (PUR) har vist sig at være kompatible med den orale suspension. Den anbefalede størrelse på den enterale ernæringssonde og skyllemængden af vand er angivet i tabellen nedenfor.

Tabel 6: Anbefalet størrelse på enteral ernæringssonde og skyllemængde

Anbefalet slangestørrelse (diameter)	Anbefalet skyllemængde*
4 Fr	mindst 1 ml
5 Fr	mindst 2 ml
6 – 7 Fr	mindst 3 ml
8 Fr	mindst 4 ml

* Baseret på slanger på 120 cm

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Tillotts Pharma GmbH

Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/733/005

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 05 december 2011

Dato for seneste fornyelse: 22 august 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

DIFICLIR filmovertrukne tabletter

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

DIFICLIR ganulat til oral suspension

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DIFICLIR 200 mg filmovertrukne tabletter
fidaxomicin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg fidaxomicin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 x 1 filmovertrukne tabletter
20 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Tillotts Pharma GmbH

Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/733/003 100 x 1 filmovertrokken tablet
EU/1/11/733/004 20 x 1 filmovertrokken tablet

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

dificlir 200 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DIFICLIR 200 mg filmovertukne tabletter
fidaxomicin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Tillotts

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DIFICLIR 40 mg/ml granulat til oral suspension
fidaxomicin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml af den rekonstituerede suspension indeholder 40 mg fidaxomicin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natriumbenzoat (E 211). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**Granulat til oral suspension**

1 flaske indeholder 7,7 g granulat eller 110 ml oral suspension efter rekonstitution

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral anvendelse efter rekonstitution.

Omrystes grundigt inden brug.

Anvend den orale sprøjte og adapter, der er udleveret af apotekspersonalet eller en sundhedsperson.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Den rekonstituerede suspension kan opbevares i 27 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Rekonstitueret suspension: opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/733/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

difclir 40 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**POSE OG FLASKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

DIFICLIR 40 mg/ml granulat til oral suspension
fidaxomicin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml af den rekonstituerede suspension indeholder 40 mg fidaxomicin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natriumbenzoat (E 211). Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension

1 flaske indeholder 7,7 g granulat eller 110 ml oral suspension efter rekonstitution

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Til oral anvendelse efter rekonstitution.

Omrystes grundigt inden brug.

Anvend den orale sprøjte og adapter, der er udleveret af apotekspersonalet eller en sundhedsperson.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

Den rekonstituerede suspension kan opbevares i 27 dage.

Udløbsdato for den rekonstituerede suspension:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Rekonstitueret suspension: opbevares i køleskab.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Tillotts

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/11/733/005

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

DIFICLIR 200 mg filmovertrukne tabletter fidaxomicin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage DIFICLIR
3. Sådan skal De tage DIFICLIR
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

DIFICLIR er et antibiotikum, som indeholder det aktive stof fidaxomicin.

DIFICLIR filmovertrukne tabletter anvendes til behandling af voksne, unge og børn med en vægt på mindst 12,5 kg, der har infektioner i tarmvæggen (tyktarmen) forårsaget af bakterien *Clostridioides difficile*. Denne alvorlige tilstand kan resultere i smertefuld, svær diarré. DIFICLIR virker ved at dræbe den bakterie, der er skyld i infektionen, og er med til at mindske den deraf følgende diarré.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage DIFICLIR

Tag ikke DIFICLIR

- hvis De er allergisk over for fidaxomicin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager DIFICLIR.

Hvis De føler, at De måske får en alvorlig allergisk reaktion, såsom åndedrætsbesvær, hævelse af ansigt eller svælg (angioødem), alvorligt udslæt, svær kløe eller svær nældefeber, skal De stoppe med at tage DIFICLIR og straks kontakte Deres læge eller Deres lokale skadestue (se punkt 4).

Hvis De er overfølsom overfor makrolider (en type af antibiotika), skal De spørge Deres læge til råds, inden De tager denne medicin. Deres læge vil fortælle Dem, om denne medicin er den rette behandling for Dem.

Hvis De har nyreproblemer eller leverproblemer, skal De spørge Deres læge til råds, inden De bruger denne medicin. Deres læge vil fortælle Dem, om denne medicin er den rette behandling for Dem.

Den aktuelle viden om brug af fidaxomicin i svære sygdomstilfælde (f.eks. pseudomembranøs kolitis) er begrænset. Deres læge vil vide, om Deres sygdom hører til de svære kategorier, og vil fortælle Dem, om denne medicin er den rette behandling for Dem.

Børn og unge

Giv ikke denne medicin til børn med en vægt under 12,5 kg, da disse børn skal have en reduceret dosis. For relevant dosering til disse patienter kan DIFICLIR-granulat til oral suspension anvendes.

Brug af anden medicin sammen med DIFICLIR

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Blodets indhold af DIFICLIR kan påvirkes af anden medicin De tager, og blodets indhold af anden medicin kan blive påvirket ved at tage DIFICLIR. Disse lægemidler er blandt andre:

- ciclosporin (et lægemiddel, der anvendes til at dæmpe kroppens immunforsvar, og som f.eks. anvendes efter en organ- eller knoglemarvstransplantation, mod psoriasis eller eksem, eller mod leddegigt eller nefrotisk syndrom)
- ketoconazol (et lægemiddel, der anvendes til behandling af svampeinfektioner)
- erythromycin (et lægemiddel, der anvendes til behandling af infektioner i øre, næse, hals, brystkasse og hud)
- clarithromycin (et lægemiddel, der anvendes til at behandle infektioner i brystkasse, hals, bihuler, hud og væv samt infektioner med *Helicobacter pylori* i forbindelse med sår på tolvfingertarmen eller mavesår)
- verapamil (et lægemiddel, der anvendes til behandling af for højt blodtryk eller til at forebygge anfald af brystsmærter eller anvendes efter et hjerteanfald for at forebygge et nyt)
- dronedaron og amiodaron (lægemidler, der anvendes til at styre hjerterytmen)
- dabigatranetexilat (et lægemiddel, der anvendes til at forebygge blodpropper efter operationer til udskiftning af hofte eller knæ).

De bør ikke anvende DIFICLIR i kombination med medicin af denne type, medmindre De har aftalt andet med Deres læge. Hvis De tager medicin af denne type, bedes De tale med Deres læge, inden De bruger denne medicin.

Graviditet og amning

De bør ikke tage DIFICLIR, hvis De er gravid, medmindre De har aftalt andet med Deres læge. Man ved ikke, om fidaxomicin kan skade Deres barn.

Hvis De er gravid, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel.

Man ved ikke, om fidaxomicin kan passere over i mælk, men det forventes ikke.

Hvis De ammer, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

DIFICLIR forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

DIFICLIR indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De tage DIFICLIR

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Standarddoseringen for patienter, der vejer mindst 12,5 kg, er én tablet (200 mg) to gange dagligt (én tablet hver 12. time) i 10 dage (se skema 1 nedenfor).

Det er muligt, at Deres læge har ordineret en alternativ dosering, hvor lægemidlet skal tages to gange dagligt på dag 1-5. På dag 6 skal lægemidlet ikke tages. Herefter skal lægemidlet tages én gang dagligt hver anden dag, på dag 7-25 (se også skema 2 nedenfor).

Skema 1 - Standarddosering

DAG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Morgen	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Aften	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

Skema 2 - Alternativ dosering

DAG	1	2	3	4	5					
Morgen	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
Aften	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
DAG	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg
DAG	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 filmovertrukket tablet

- Ingen tablet

Tabletterne sluges hele sammen med et helt glas vand. De kan tage DIFICLIR før, under og efter måltider.

DIFICLIR-granulat til oral suspension skal anvendes til patienter med en vægt under 12,5 kg. Denne form for medicin (oral suspension) kan også være bedre egnet til patienter, der vejer over 12,5 kg; spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis De har taget for meget DIFICLIR

Hvis De har taget flere tabletter end De burde, så spørg Deres læge til råds. Tag medicinpakningen med til lægen, så lægen ved præcis, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage DIFICLIR

Tag én tablet, så snart De husker det, medmindre det er tidspunktet for næste dosis. I så fald, skal den glemte tablet springes over. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis De holder op med at tage DIFICLIR

Hold ikke op med at tage DIFICLIR, medmindre Deres læge har givet besked herom.

Bliv ved med at tage medicinen, indtil kuren er færdig, også selvom De har det bedre.

Hvis De holder op med at tage medicinen tidligere end angivet i kuren, kan infektionen vende tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

En alvorlig allergisk reaktion kan forekomme, herunder problemer med at trække vejret (dyspnø), hævelse af ansigt eller svælg (angioødem), alvorligt udslæt eller svær kløe (pruritus) (se punkt 2). Stop med at tage DIFICLIR, hvis en sådan reaktion opstår og kontakt straks Deres læge, apotekspersonalet eller Deres lokale skadestue.

De mest **almindelige** bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter), er:

– Opkastning

- Kvalme
- Forstoppelse.

Af andre mulige bivirkninger kan nævnes:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Nedsat appetit
- Svimmelhed, hovedpine
- Mundtørhed, ændret smagssans
- Oppustethed, flatulens
- Udslæt, kløe.

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data)

- Hævelse af ansigt og svælg (angioødem), åndedrætsbesvær.

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

- Nældefeber.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen efter ”EXP”. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

DIFICLIR indeholder:

- Aktivt stof: fidaxomicin. Hver filmovertrukken tablet indeholder 200 mg fidaxomicin.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tablet: Mikrokrystallinsk cellulose, prægelatineret stivelse, hydroxypropylcellulose, butyleret hydroxytoluen, natriumstivelseglycolat og magnesiumstearat
Filmovertræk: Polyvinylalkohol, titandioxid (E171), talcum, polyethylenglycol og lecithin (soja)

Udseende og pakningsstørrelser

DIFICLIR 200 mg filmovertrukne tabletter er kapselformede tabletter, hvide til råhvide med ”FDX” på den ene side og ”200” på den anden side.

DIFICLIR fås i:

100 x 1 filmovertrukken tablet i alu/alu perforerede enkeltdosisblistre.

20 x 1 filmovertrukken tablet i alu/alu perforerede enkeltdosisblistre.

DIFICLIR fås også som granulat til oral suspension.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Indlægsseddel: Information til brugeren

DIFICLIR 40 mg/ml granulat til oral suspension fidaxomicin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage DIFICLIR
3. Sådan skal De tage DIFICLIR
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

DIFICLIR er et antibiotikum, som indeholder det aktive stof fidaxomicin.

DIFICLIR oral suspension anvendes til behandling af voksne, unge og børn i alderen fra fødslen til mindre end 18 år med infektioner i tarmvæggen (tyktarmen) forårsaget af bakterien *Clostridioides difficile*. Denne alvorlige tilstand kan resultere i smertefuld, svær diarré. DIFICLIR virker ved at dræbe den bakterie, der er skyld i infektionen, og er med til at mindske den deraf følgende diarré.

2. Det skal De vide, før De begynder at tage DIFICLIR

Tag ikke DIFICLIR

- hvis De er allergisk over for fidaxomicin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager DIFICLIR.

Hvis De føler, at De måske får en alvorlig allergisk reaktion, såsom åndedrætsbesvær, hævelse af ansigt eller svælg (angioødem), alvorligt udslæt, svær kløe eller svær nældefeber, skal de stoppe med at tage DIFICLIR og straks kontakte Deres læge eller Deres lokale skadestue (se punkt 4).

Hvis De er overfølsom overfor makrolider (en type af antibiotika), skal De spørge Deres læge til råds, inden De tager denne medicin. Deres læge vil fortælle Dem, om denne medicin er den rette behandling for Dem.

Hvis De har nyreproblemer eller leverproblemer, skal De spørge Deres læge til råds, inden De bruger denne medicin. Deres læge vil fortælle Dem, om denne medicin er den rette behandling for Dem.

Den aktuelle viden om brug af fidaxomicin i svære sygdomstilfælde (f.eks. pseudomembranøs kolitis) er begrænset. Deres læge vil vide, om Deres sygdom hører til de svære kategorier, og vil fortælle Dem, om denne medicin er den rette behandling for Dem.

Brug af anden medicin sammen med DIFICLIR

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis De bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Blodets indhold af DIFICLIR kan påvirkes af anden medicin De tager, og blodets indhold af anden medicin kan blive påvirket ved at tage DIFICLIR. Disse lægemidler er blandt andre:

- ciclosporin (et lægemiddel, der anvendes til at dæmpe kroppens immunforsvar, og som f.eks. anvendes efter en organ- eller knoglemarvstransplantation, mod psoriasis eller eksem, eller mod leddegigt eller nefrotisk syndrom)
- ketoconazol (et lægemiddel, der anvendes til behandling af svampeinfektioner)
- erythromycin (et lægemiddel, der anvendes til behandling af infektioner i øre, næse, hals, brystkasse og hud)
- clarithromycin (et lægemiddel, der anvendes til at behandle infektioner i brystkasse, hals, bihuler, hud og væv samt infektioner med *Helicobacter pylori* i forbindelse med sår på tolvfingertarmen eller mavesår)
- verapamil (et lægemiddel, der anvendes til behandling af for højt blodtryk eller til at forebygge anfald af brystsmerter eller anvendes efter et hjerteanfald for at forebygge et nyt)
- dronedaron og amiodaron (lægemidler, der anvendes til at styre hjerterytmen)
- dabigatranetexilat (et lægemiddel, der anvendes til at forebygge blodpropper efter operationer til udskiftning af hofte eller knæ).

De bør ikke anvende DIFICLIR i kombination med medicin af denne type, medmindre De har aftalt andet med Deres læge. Hvis De tager medicin af denne type, bedes De tale med Deres læge, inden De bruger denne medicin.

Graviditet og amning

De bør ikke tage DIFICLIR, hvis De er gravid, medmindre De har aftalt andet med Deres læge.

Man ved ikke, om fidaxomicin kan skade Deres barn.

Hvis De er gravid, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel.

Man ved ikke, om fidaxomicin kan passere over i mælk, men det forventes ikke.

Hvis De ammer, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De bruger dette lægemiddel.

Trafik- og arbejdssikkerhed

DIFICLIR forventes ikke at påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

DIFICLIR indeholder natriumbenzoat (E 211)

Dette lægemiddel indeholder 2,5 mg natriumbenzoat (E 211) i hver ml oral suspension.

Natriumbenzoat (E 211) kan øge gulsot (gulning af huden og øjnene) hos nyfødte (op til 4 uger).

DIFICLIR indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. 5 ml suspension, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal De tage DIFICLIR

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Lægen vil bestemme Deres dosis afhængigt af Deres vægt.

Standarddosering for patienter, der vejer mindst 12,5 kg, er 200 mg (5 ml oral suspension) to gange dagligt (hver 12. time) i 10 dage (se skema 1 nedenfor).

Det er muligt, at Deres læge har ordineret en alternativ dosering, hvor lægemidlet skal tages to gange dagligt på dag 1-5. På dag 6 skal lægemidlet ikke tages. Herefter skal lægemidlet tages én gang dagligt hver anden dag, på dag 7-25 (se også skema 2 nedenfor).

Skema 1 - Standarddosering

DAG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Morgen	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
Aften	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

Skema 2 - Alternativ dosering

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

200 mg – Difclir 40 mg/ml granulat for oral suspension

- Inget lægemiddel

En anden form for denne medicin (tabletter) kan være mere egnet til voksne og større børn (f.eks. unge); spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede dosis til børn ud fra vægt er, som følger:

Patientens vægtinterval	Mg pr. dosis (hver 12. time)	Volumen af fidaxomicin oral suspension (hver 12. time)
<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

De kan tage DIFICLIR før, under og efter måltider.

Sådan skal de tage DIFICLIR-dosis ved hjælp af en oral sprøjte

Apotekspersonalet eller en sundhedsperson vil klargøre DIFICLIR oral suspension, før de giver det til Dem. Hvis produktet ikke er udleveret til Dem som en suspension, skal De kontakte apotekspersonalet eller sundhedspersonen.

Brugsanvisning:

Anvend den orale sprøjte og adapter, der er udleveret af apotekspersonalet eller sundhedspersonen for at sikre, at De opmåler den korrekte mængde. Hvis De ikke har fået udleveret en oral sprøjte og adapter, skal De kontakte apotekspersonalet eller sundhedspersonen.

Apotekspersonalet vil give Dem besked om, hvordan De opmåler medicinen ved hjælp af den orale sprøjte. Se instruktionerne nedenfor, før De anvender DIFICLIR-suspension.

1. Tag flasken ud af køleskabet 15 minutter før administration.
2. Efter 15 minutter skal De ryste flasken forsigtigt 10 gange og så lade den stå i 1 minut.

3. Kontrollér, at væsken er jævn og uden klumper (dvs. ensartet).
4. Fjern låget og sæt adapteren fast på flasken ifølge de instruktioner, De har fået af apotekspersonalet eller sundhedspersonen.
5. Sæt spidsen af den orale sprøjte ind i adapteren, indtil den sidder godt fast.
6. Vend flasken op og ned 3 gange, og vend flasken på hovedet, således at sprøjten er nederst.
7. Træk den orale sprøjtes stempel tilbage for at trække den mængde ud af den omvendte flaske, der er ordineret af Deres læge.
8. Lad sprøjten sidde og vend flasken om, så den vender rigtigt, mens De sørger for, at stemplet ikke bevæger sig. Fjern forsigtigt sprøjten fra adapteren, og kontrollér, at den korrekte dosis er opmålt.
9. Dosér langsomt den orale suspension direkte ind i patientens mund, indtil hele den flydende medicin er givet.
10. Hvis De har fået en tryk-i-flaskeadapter (PIBA), skal De efterlade flaskeadapteren i flaskehalsen eller følge de instruktioner, De har fået af apotekspersonalet eller sundhedspersonen.
11. Efter administration skal De opbevare resten af suspensionen i køleskab.
12. For at gøre det muligt at genbruge den orale sprøjte skal den skylles med varmt drikkevand (mindst 3 gange), eller indtil der kommer klart vand ud af sprøjten. Tør de eksterne og interne overflader så godt som muligt. Lad sprøjten tørre, indtil næste gang den skal bruges.

Hvis De begyndte at bruge dette produkt på et hospital, vil apotekspersonalet eller sundhedspersonen udlevere en suspension, en oral sprøjte og en adapter til Dem ved udskrivningen.

Hvis De har taget for meget DIFICLIR

Hvis De har taget mere af den orale suspension, end De burde, så spørg Deres læge til råds. Tag medicinpakningen med til lægen, så lægen ved præcis, hvad De har taget.

Hvis De har glemt at tage DIFICLIR

Tag den orale suspension, så snart De husker det, medmindre det er tidspunktet for næste dosis. I så fald skal den glemte dosis springes over. De må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis De holder op med at tage DIFICLIR

Hold ikke op med at tage DIFICLIR, medmindre Deres læge har givet besked herom.

Bliv ved med at tage medicinen, indtil kuren er færdig, også selvom De har det bedre.

Hvis De holder op med at tage medicinen tidligere end angivet i kuren, kan infektionen vende tilbage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

En alvorlig allergisk reaktion kan forekomme, herunder problemer med at trække vejret (dyspnø), hævelse af ansigt eller svælg (angioødem), alvorligt udslæt eller svær kløe (pruritus) (se punkt 2). Stop med at tage DIFICLIR, hvis en sådan reaktion opstår og kontakt straks Deres læge, apotekspersonalet eller Deres lokale skadestue.

De mest **almindelige** bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter) er:

- Opkastning
- Kvalme
- Forstoppelse.

Af andre mulige bivirkninger kan nævnes:

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter)

- Nedsat appetit
- Svimmelhed, hovedpine
- Mundtørhed, ændret smagssans

- Oppustethed, flatulens
- Udslæt, kløe.

Ikke kendt (kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data)

- Hævelse af ansigt og svælg (angioødem), åndedrætsbesvær.

Hos børn og unge kan endvidere ses følgende bivirkninger:

- Nældefeber.

Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

DIFICLIR vil blive udleveret til Dem som en suspension, som kan opbevares i op til 27 dage. Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C). Brug ikke suspensionen efter den udløbsdato, der står på flaskens etiket.

Spørg apotekspersonalet, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

DIFICLIR indeholder:

- Aktivt stof: fidaxomicin.
- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelseglycolat, xanthangummi, citronsyre, natriumcitrat, natriumbenzoat (se punkt 2), sucralose og blandet bærsmag

Udseende og pakningsstørrelser

DIFICLIR fås i en ravfarvet glasflaske som hvidt til gullighvidt granulat til oral suspension. DIFICLIR vil blive udleveret til Dem som en hvid til gullighvid suspension af apotekspersonalet eller en sundhedsperson.

Pakken indeholder ikke den orale sprøjte og adapter, der skal bruges sammen med dette produkt. De vil blive udleveret til Dem af apotekspersonalet eller en anden sundhedsperson.

DIFICLIR fås også som fillovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

Fremstiller

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Instruktioner til rekonstitution:

1. Ryst glasflasken for at sikre, at granulatet bevæger sig frit, og at det ikke klumper.
2. Opmål 105 ml rensed vand og tilsæt det til glasflasken. Bemærk, at stabiliteten af fidaxomicin-granulat suspenderet i mineralvand, postevand eller andre væsker ikke er klarlagt.
3. Luk glasflasken og ryst den kraftigt i mindst 1 minut.
4. Kontrollér, at der ikke er klumper i den resulterende væske nederst i flasken. Hvis der observeres klumper, skal glasset rystet kraftigt igen i mindst 1 minut.
5. Lad flasken stå i 1 minut.
6. Kontrollér, at der er opnået en homogen suspension.
7. Skriv udløbsdatoen for den rekonstituerede suspension på flaskens etiket (opbevaringstiden for den rekonstituerede suspension er 27 dage).
8. Opbevar flasken ved køleskabstemperatur (2-8 °C) før og under brug.
9. Vælg en passende oral sprøjte og flaskeadapter, der egner sig til at dispensere flydende medicin for at opmåle den korrekte dosis.

Efter rekonstitution vil suspensionen (110 ml) fremstå som hvid til gullighvid.

Sundhedspersonen skal vælge en relevant kommercielt tilgængelig oral sprøjte og adapter, der egner sig til at dispensere flydende medicin, således at patienten eller omsorgspersonen har mulighed for at opmåle den korrekte dosis. Adapteren skal være egnet til at kunne anvendes sammen med den udvalgte orale sprøjte og passe til flaskehalsstørrelsen, for eksempel en tryk-i-flaskeadapter (PIBA) (27 mm) eller en universal flaskeadapter.

Hvis behandlingen med fidaxomicin blev påbegyndt på et hospital, og patienten bliver udskrevet før afslutning af behandlingen på hospitalet, skal patienten have den orale suspension og en passende oral sprøjte og adapter udleveret. Patienter eller omsorgspersoner bør ikke klargøre den orale suspension hjemme.

Den anbefalede kapacitet for den orale sprøjte til opmåling af dosis af den orale suspension kan ses i tabellen nedenfor.

Anbefalet kapacitet for oral sprøjte til nøjagtig dispensering

Ordineret doseringsvolumen	Anbefalet kapacitet for oral sprøjte
1 ml	1 ml oral sprøjte
2 – 5 ml	5 ml oral sprøjte

Om muligt skal den inddeling, der svarer til den relevante dosis, mærkes eller fremhæves (i henhold til doseringstabellen i pkt. 3) på den orale sprøjte.

Administration via en enteral ernæringssonde:

I tilfælde af administration via en enteral ernæringssonde skal sundhedspersonen vælge en relevant kommercielt tilgængelig sonde. Enterale ernæringssonder fremstillet af polyvinylchlorid (PVC) og polyurethan (PUR) har vist sig at være kompatible med den orale suspension. Den anbefalede størrelse på den enterale ernæringssonde og skyllemængden af vand er angivet i tabellen nedenfor.

Anbefalet størrelse på enteral ernæringssonde og skyllemængde

Anbefalet slangestørrelse (diameter)	Anbefalet skyllemængde*
4 Fr	mindst 1 ml
5 Fr	mindst 2 ml
6 – 7 Fr	mindst 3 ml
8 Fr	mindst 4 ml

* Baseret på slanger på 120 cm