

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DIFICLIR 200 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg fidaxomicine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Capsulevormige tabletten van 14 mm, wit tot gebroken wit van kleur, één zijde is gemarkeerd met “FDX” en de andere zijde met “200”.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

DIFICLIR filmomhulde tabletten is geïndiceerd voor de behandeling van *Clostridioides difficile*-infecties (CDI), ook wel *C. difficile*-geassocieerde diarree (CDAD) genoemd bij volwassenen en pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 12,5 kg (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Er dient rekening gehouden te worden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Volwassenen*

Standaard dosering:

De aanbevolen dosering is 200 mg (één tablet) tweemaal daags (om de 12 uur) gedurende 10 dagen (zie rubriek 5.1).

DIFICLIR 40 mg/ml granulaat voor orale suspensie kan worden gebruikt bij volwassen patiënten met problemen bij het slikken van de tabletten.

##### *Langdurige gepulseerde dosering*

Fidaxomicine 200 mg tabletten tweemaal daags gedurende dag 1 tot 5 (geen inname van een tablet op dag 6) en vervolgens eenmaal daags op wisselende dagen gedurende dag 7 tot 25 (zie rubriek 5.1).

Als een dosis is vergeten, moet de gemiste dosis zo snel mogelijk worden ingenomen of, als het bijna tijd is voor de volgende dosis, dan moet de tablet helemaal worden overgeslagen.

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Oudere patiënten*

Dosisaanpassing wordt niet noodzakelijk geacht (zie rubriek 5.2).

##### *Verminderde nierfunctie*

Aanpassing van de dosis wordt niet noodzakelijk geacht. Vanwege beperkte klinische gegevens in deze populatie moet fidaxomicine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### *Verminderde leverfunctie*

Aanpassing van de dosis wordt niet noodzakelijk geacht. Vanwege beperkte klinische gegevens in deze populatie moet fidaxomicine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### Pediatrische patiënten

De aanbevolen dosering bij pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 12,5 kg is 200 mg tweemaal daags (om de 12 uur) gedurende 10 dagen met de filmomhulde tabletten of het granulaat voor orale suspensie.

Verlaagde doses worden aanbevolen voor patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 12,5 kg. Zie de SmPC van DIFICLIR 40 mg/ml granulaat voor orale suspensie..

#### Wijze van toediening

DIFICLIR is bedoeld voor oraal gebruik.

De filmomhulde tabletten moeten in hun geheel met water worden ingenomen.

De tabletten kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties waaronder ernstige angio-oedeem zijn gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Indien er een ernstige allergische reactie optreedt tijdens een behandeling met fidaxomicinedient het gebruik van het geneesmiddel te worden gestaakt en passende maatregelen te worden genomen. Sommige patiënten met overgevoeligheidsreacties hebben een voorgeschiedenis van allergie voor macroliden gemeld. Fidaxomicine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende macrolidenallergie.

#### Verminderde nier- en leverfunctie

Vanwege beperkte klinische gegevens moet fidaxomicine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie of matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

#### Pseudomembraneuze colitis, een fulminante of levensbedreigende CDI

Vanwege beperkte klinische gegevens moet fidaxomicine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met pseudomembraneuze colitis, een fulminante of levensbedreigende CDI.

#### Gelijktijdige toediening van potente P-glycoproteïne-remmers

Gelijktijdige toediening van potente P-glycoproteïne-remmers waaronder ciclosporine, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, verapamil, dronedarone en amiodaron wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.2). Voorzichtigheid is geboden wanneer fidaxomicine gelijktijdig wordt toegediend met P-glycoproteïne-remmers.

## Pediatrische patiënten

Slechts één pediatrische patiënt jonger dan 6 maanden is in klinische onderzoeken blootgesteld aan fidaxomicine. Daarom moeten patiënten jonger dan 6 maanden met voorzichtigheid worden behandeld.

Testen op kolonisatie van *C. difficile* of toxine wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 1 jaar vanwege de hoge mate van asymptomatische kolonisatie, tenzij er sprake is van ernstige diarree bij zuigelingen met risicofactoren voor stase zoals de ziekte van Hirschsprung, geopereerde anale atresie of andere ernstige motiliteitsaandoeningen. Er moet altijd worden gezocht naar alternatieve etiologieën en *C. difficile*-enterocolitis dient te worden aangetoond.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Effect van P-gp-remmers op fidaxomicine

Fidaxomicine is een substraat van P-gp. Gelijktijdige toediening van enkelvoudige doses van de P-gp-remmer ciclosporine A en fidaxomicine in gezonde vrijwilligers, resulteerde in een 4- en 2-voudige toename in respectievelijk de  $C_{max}$  en AUC van fidaxomicine en in een 9,5- en 4-voudige toename in respectievelijk de  $C_{max}$  en AUC van de belangrijkste actieve metabooliet OP-1118. Omdat de klinische relevantie van deze toename in blootstelling niet duidelijk is, wordt gelijktijdige toediening van potente P-gp-remmers, zoals ciclosporine, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, verapamil, dronedarone en amiodaron niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

### Effect van fidaxomicine op P-gp-substraten

Fidaxomicine is mogelijk een milde tot matige remmer van intestinaal P-gp. Fidaxomicine (200 mg tweemaal daags) had een klein maar niet klinisch relevant effect op digoxineblootstelling. Een groter effect op P-gp-substraten met lagere biologische beschikbaarheid welke meer gevoelig zijn voor remming van intestinaal P-gp, zoals dabigatranetexilaat kan echter niet worden uitgesloten.

### Effect van fidaxomicine op andere transporters

Fidaxomicine heeft geen klinisch significant effect op de blootstelling van rosuvastatine, een substraat van de transporters OATP2B1 en BCRP. Gelijktijdige toediening van 200 mg fidaxomicine tweemaal daags met een enkelvoudige dosis van 10 mg rosuvastatine aan gezonde vrijwilligers had geen klinisch significant effect op de  $AUC_{inf}$  van rosuvastatine.

## Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van fidaxomicine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van fidaxomicine te vermijden tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of fidaxomicine/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Ondanks dat er geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen worden verwacht, omdat

de systemische blootstelling aan fidaxomicine laag is, kan een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met fidaxomicine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Bij onderzoek bij ratten had fidaxomicine geen effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

DIFICLIR heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn braken (1,2%), misselijkheid (2,7%) en obstipatie (1,2%).

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 1 toont bijwerkingen geassocieerd met een tweemaal daagse toediening van fidaxomicine bij de behandeling van *C. difficile*-infectie, die zijn gemeld bij tenminste twee patiënten, volgens de systeem/orgaanklasse.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 1: Bijwerkingen**

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Frequentie niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen		huiduitslag, pruritus	Overgevoeligheidsreacties (angio-oedeem, dyspneu)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		verminderde eetlust	
Zenuwstelsel-aandoeningen		duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	braken, misselijkheid, obstipatie	opgezette buik, flatulentie, droge mond	

##### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Acute overgevoeligheidsreacties, zoals angio-oedeem en kortademigheid, zijn gemeld tijdens postmarketing (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

##### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van fidaxomicine zijn geëvalueerd bij 136 patiënten vanaf de geboorte tot de leeftijd van 18 jaar. De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij volwassenen. Naast de bijwerkingen in tabel 1 werden twee gevallen van urticaria gerapporteerd.

## Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Tijdens klinische studies of uit postmarketing-gegevens zijn geen bijwerkingen bij acute overdosering gemeld. Echter, de kans op bijwerkingen kan niet worden uitgesloten en algemene ondersteunende maatregelen worden aanbevolen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-diarreemiddelen, intestinale anti-inflammatoire/anti-infectiemiddelen, antibiotica, ATC-code: A07AA12

#### Werkingsmechanisme

Fidaxomicine is een antibioticum behorend tot de macrocyclische klasse van antibacteriële middelen. Fidaxomicine is bactericide en remt de RNA-synthese door bacteriële RNA-polymerase. Fidaxomicine interfereert met het RNA-polymerase op een andere plaats dan rifamycinen. Remming van het RNA-polymerase van *Clostridium difficile* vindt plaats bij een 20 maal lagere concentratie dan die voor het enzym van *E. coli* (1 µM vs. 20 µM). Dit verklaart deels de significante werkingsspecificiteit van fidaxomicine. Het is *in vitro* aangetoond dat fidaxomicine de sporenvorming van *C. difficile* remt.

#### Farmacokinetische/farmacodynamische (FK/FD) relatie

Fidaxomicine is een lokaal werkend geneesmiddel. Omdat het een topisch geneesmiddel is, kunnen systemische FK/FD-relaties niet worden vastgesteld. *In vitro* gegevens tonen echter aan dat fidaxomicine een tijdsafhankelijke bactericide werking heeft en deze gegevens suggereren dat tijd over MIC de meest voorspellende parameter voor klinische werkzaamheid is.

#### Breekpunten

Fidaxomicine is een geneesmiddel met topische werkzaamheid, dat niet kan worden gebruikt voor de behandeling van systemische infecties. Om die reden is de bepaling van een klinisch breekpunt niet relevant. De epidemiologische cut-off waarde voor fidaxomicine en *C. difficile*, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen de wild-type populatie en isolaten met verworven resistentie-eigenschappen, is  $\geq 1,0$  mg/l.

#### Antimicrobieel spectrum

Fidaxomicine is een smalspectrum antibioticum met bactericide werking tegen *C. difficile*. Fidaxomicine heeft een MIC<sub>90</sub> van 0,25 mg/l voor *C. difficile* en de belangrijkste metaboliet ervan, OP-1118, heeft een MIC<sub>90</sub> van 8 mg/l. Gramnegatieve micro-organismen zijn intrinsiek ongevoelig voor fidaxomicine.

#### Effect op de darmflora

Uit onderzoeken is gebleken dat behandeling met fidaxomicine geen invloed had op *Bacteroides*-concentraties of andere belangrijke componenten van de microbiota in de feces van CDI-patiënten.

## Resistentiemechanisme

Er zijn geen bekende overdraagbare elementen die resistentie voor fidaxomicine induceren. Ook is er geen kruisresistentie ontdekt met andere klassen antibiotica, waaronder bètalactamantibiotica, macroliden, metronidazol, chinolonen, rifampine en vancomycine. Specifieke mutaties in RNA-polymerase zijn in verband gebracht met een verminderde gevoeligheid voor fidaxomicine.

## Klinische werkzaamheid bij volwassenen

De werkzaamheid van fidaxomicine werd geëvalueerd in twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3-registratiestudies (studie 003 en 004). Fidaxomicine werd vergeleken met oraal toegediende vancomycine. Het primaire eindpunt was klinische genezing beoordeeld na 12 dagen.

De niet-inferioriteit van fidaxomicine ten opzichte van vancomycine werd in beide studies aangetoond (zie tabel 2).

**Tabel 2 Gecombineerde resultaten van studies 003 en 004**

<b>Per Protocol (PP)</b>	<b>Fidaxomicine (200 mg tweemaal daags voor 10 dagen)</b>	<b>Vancomycine (125 mg viermaal daags voor 10 dagen)</b>	<b>95% betrouwbaarheidsinterval*</b>
Klinische genezing	91,9% (442/481 patiënten)	90,2% (467/518 patiënten)	(-1,8; 5,3)
<b>gewijzigde Intent- to-Treat (mITT)</b>	<b>Fidaxomicine (200 mg tweemaal daags)</b>	<b>Vancomycine (125 mg viermaal daags)</b>	<b>95% betrouwbaarheidsinterval*</b>
Klinische genezing	87,9% (474/539 patiënten)	86,2% (488/566 patiënten)	(-2,3; 5,7)

\*voor verschil in behandeling

Het percentage recidieven in de 30 dagen na de behandeling werd beoordeeld als secundair eindpunt. Het percentage recidieven (inclusief terugval recidieven) was significant lager met fidaxomicine (14,1% versus 26,0% met een 95% BI van [-16,8%, -6,8%]), maar deze onderzoeken waren niet prospectief opgezet om de preventie van herinfectie met een nieuwe stam aan te tonen.

### *Beschrijving van de patiëntenpopulatie in klinische registratiestudies bij volwassenen*

In de twee belangrijkste klinische onderzoeken met patiënten met CDI was 47,9% (479/999) van de patiënten (per protocol populatie)  $\geq 65$  jaar oud en 27,5% (275/999) van de patiënten werd gelijktijdig behandeld met antibiotica tijdens de studieperiode. Vierentwintig procent van de patiënten voldeed bij baseline aan ten minste één van de volgende drie criteria voor een ernstige CDI: lichaamstemperatuur  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ , leukocytentelling  $> 15.000$  of creatinewaarden  $\geq 1,5$  mg/dl. Patiënten met fulminante colitis en patiënten met meerdere CDI-episodes (gedefinieerd als meer dan één eerdere episode binnen de afgelopen 3 maanden) werden uitgesloten van de studies.

### *Proef met de langdurige gepulseerde fidaxomicinedosering (EXTEND)*

EXTEND was een gerandomiseerde open-labelstudie die de langdurige gepulseerde fidaxomicinedosering vergeleek met oraal toegediende vancomycine. Het primaire eindpunt was aanhoudende klinische genezing 30 dagen na het einde van de behandeling (dag 55 voor fidaxomicine, dag 40 voor vancomycine). De aanhoudende klinische genezing 30 dagen na het einde van de behandeling was significant hoger voor fidaxomicine versus vancomycine (zie tabel 3).

<b>Tabel 3 Resultaten van de EXTEND-studiegewijzigde Intent-to-Treat (mITT)</b>	<b>Fidaxomicine (200 mg tweemaal daags voor 5 dagen, dan 200 mg om de andere dag)</b>	<b>Vancomycine (125 mg viermaal daags voor 10 dagen)</b>	<b>95% betrouwbaarheidsinterval*</b>
Klinische genezing 30 dagen na het einde van de behandeling	70,1% (124/177 patiënten)	59,2% (106/179 patiënten)	(1,0; 20,7)

\*voor verschil in behandeling

### *Beschrijving van de patiëntenpopulatie in de studie naar langdurige-puls fidaxomicinedosering*

De studie werd uitgevoerd met volwassenen van 60 jaar en ouder. De mediane leeftijd van de patiënten was 75 jaar. 72% (257/356) kreeg in de laatste 90 dagen andere antibiotica. 36,5% had een ernstige infectie.

### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van fidaxomicine bij pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot de leeftijd van 18 jaar zijn onderzocht in een multicenter, voor de onderzoeker geblindeerd, gerandomiseerd onderzoek met parallelle groepen waarbij 148 patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel fidaxomicine ofwel vancomycine in een verhouding van 2:1. In totaal werden er 30, 49, 40 en 29 patiënten gerandomiseerd in de leeftijdsgroepen van respectievelijk geboorte tot < 2 jaar, 2 tot < 6 jaar, 6 tot < 12 jaar en 12 tot < 18 jaar. Bevestigde klinische respons 2 dagen na het einde van de behandeling was vergelijkbaar tussen de fidaxomicine- en vancomycine-groep (77,6% vs. 70,5% met een puntverschil van 7,5% en 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil van [-7,4%, 23,9%]). Het percentage recidieven 30 dagen na het einde van de behandeling was numeriek lager bij fidaxomicine (11,8% vs. 29,0%), maar het percentageverschil is niet statistisch significant [puntverschil van -15,8% en 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil van [34,5%, 0,5%]). Beide behandelingen hadden een vergelijkbaar veiligheidsprofiel.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

De biologische beschikbaarheid bij mensen is onbekend. Bij gezonde volwassenen is de  $C_{max}$  ongeveer 9,88 ng/ml en de  $AUC_{0-t}$  69,5 ng-uur/ml na toediening van 200 mg fidaxomicine met een  $T_{max}$  van 1,75 uur.

Bij CDI-patiënten zijn de gemiddelde piekplasmaconcentraties van fidaxomicine en haar belangrijkste metaboliet OP-1118 doorgaans 2- tot 6- maal hoger dan bij gezonde volwassenen. Er was een zeer beperkte accumulatie van fidaxomicine of OP-1118 in het plasma na toediening van 200 mg fidaxomicine om de 12 uur gedurende 10 dagen.

De  $C_{max}$  van fidaxomicine en OP-1118 in het plasma was 22% en 33% lager na een maaltijd met een hoog vetgehalte dan bij vasten, maar de mate van blootstelling ( $AUC_{0-t}$ ) was gelijkwaardig.

*Fidaxomicine en de metaboliet OP-1118 zijn substraten van P-gp.*

*In-vitro*-studies hebben laten zien dat fidaxomicine en de metaboliet OP-1118 geen substraten, maar remmers van de transporters BCRP, MRP2 en OATP2B1 zijn. In het klinisch gebruik heeft



fidaxomicine geen relevant effect op de blootstelling van rosuvastatine, een substraat voor OATP2B1 en BCRP (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van MRP2 remming is nog niet bekend.

### Distributie

Het volume van distributie in mensen is onbekend, vanwege de zeer beperkte absorptie van fidaxomicine.

### Biotransformatie

Er is geen uitgebreide analyse van metabolieten in het plasma uitgevoerd vanwege de lage niveaus van systemische absorptie van fidaxomicine. Een belangrijke metaboliet, OP-1118, wordt gevormd door hydrolyse van de isobutyrylester. Uit *in-vitro* metabolismestudies bleek dat de vorming van OP-1118 niet afhankelijk is van CYP450-enzymen. Deze metaboliet vertoont eveneens antimicrobiële activiteit (zie rubriek 5.1).

Fidaxomicine induceert noch inhibeert CYP450-enzymen *in vitro*.

### Eliminatie

Na toediening van een enkelvoudige dosis fidaxomicine van 200 mg werd het merendeel van de toegediende dosis (meer dan 92%) teruggewonnen uit de ontlasting als fidaxomicine of haar metaboliet OP-1118 (66%). De voornaamste eliminatieroute van systemisch beschikbare fidaxomicine is niet gekarakteriseerd. Eliminatie via de urine is verwaarloosbaar (< 1%). Bij de mens werd OP-1118 slechts in zeer lage concentraties in de urine aangetroffen; fidaxomicine werd niet aangetroffen in de urine. De halfwaardetijd van fidaxomicine bedraagt circa 8-10 uur.

### Speciale populaties

#### *Ouderen*

Plasmaspiegels lijken verhoogd te zijn bij ouderen (leeftijd  $\geq 65$  jaar). Fidaxomicine- en OP-1118-concentraties waren ongeveer 2 keer hoger bij patiënten  $\geq 65$  jaar in vergelijking met patiënten < 65 jaar. Dit verschil wordt niet klinisch relevant geacht.

#### *Pediatrische patiënten*

Na toediening van filmomhulde tabletten waren de gemiddelde (SD) plasmaconcentraties van fidaxomicine bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 6 tot onder de 18 jaar 48,53 (69,85) ng/ml en 143,63 (286,31) ng/ml voor respectievelijk fidaxomicine en haar belangrijkste metaboliet OP-1118, 1 tot 5 uur na dosering.

#### *Inflammatoire darmziekte*

Gegevens uit een open-label, eenarmig onderzoek bij volwassen CDI-patiënten met een gelijktijdige inflammatoire darmziekte (*inflammatory bowel disease* of IBD) toonden aan dat er geen groot verschil is in de plasmaconcentraties van fidaxomicine of de belangrijkste metaboliet OP-1118 bij patiënten met IBD in vergelijking met patiënten zonder IBD in andere studies. De maximale plasmaspiegels van fidaxomicine en OP-1118 bij CDI-patiënten met een gelijktijdige IBD lagen binnen het bereik van spiegels die werden gezien bij CDI-patiënten zonder IBD.

#### *Verminderde leverfunctie*

Beperkte gegevens van volwassen patiënten uit de fase 3-studies met een medische voorgeschiedenis van chronische levercirrose toonden aan dat de mediane plasmaspiegels van fidaxomicine en OP-1118 respectievelijk ongeveer 2- en 3-voudig verhoogd kunnen zijn ten opzichte van niet-cirrotische patiënten.

#### *Verminderde nierfunctie*

Beperkte gegevens van volwassen patiënten duiden niet op een groot verschil in plasmaconcentratie van fidaxomicine of OP-1118 tussen patiënten met verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 50 ml/min) en patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring  $\geq$  50 ml/min).

#### *Geslacht, gewicht en etnische afkomst*

Beperkte gegevens wijzen er niet op dat het geslacht, het gewicht of de etnische afkomst een grote invloed hebben op de plasmaconcentratie van fidaxomicine of OP-1118.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Reproductie- en vruchtbaarheidsparameters toonden geen statistisch significante verschillen bij ratten die behandeld werden met doses fidaxomicine tot 6,3 mg/kg/dag (intraveneus).

Er werden geen doelorganen voor toxiciteit waargenomen bij jonge dieren en er werden geen belangrijke potentiële risico's waargenomen in de niet-klinische onderzoeken die relevant zouden kunnen zijn voor pediatrische patiënten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern:

Microkristallijne cellulose  
Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)  
Hydroxypropylcellulose  
Gebutyleerd hydroxytolueen  
Natriumzetmeelglycolaat  
Magnesiumstearaat

#### Omhuiling:

Polyvinylalcohol  
Titaniumdioxide (E171)  
Talk  
Polyethyleenglycol  
Lecithine (soja)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

100 x 1 filmomhulde tablet in geperforeerde alu/alu-eenheidsblisterverpakkingen.  
20 x 1 filmomhulde tablet in geperforeerde alu/alu-eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Duitsland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/733/003-004

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 december 2011

Datum van laatste verlenging: 22 augustus 2016

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DIFICLIR 40 mg/ml granulaat voor orale suspensie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml orale suspensie bevat 40 mg fidaxomicine na bereiding met water.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat voor orale suspensie.

Wit tot gelig-wit granulaat.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

DIFICLIR granulaat voor orale suspensie is geïndiceerd voor de behandeling van *Clostridioides difficile*-infecties (CDI), ook wel *C. difficile*-geassocieerde diarree (CDAD) genoemd, bij volwassenen en pediatrische patiënten vanaf de geboorte tot onder de leeftijd van 18 jaar (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Er dient rekening gehouden te worden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### *Volwassenen*

Standaard dosering:

De aanbevolen dosering is 200 mg (5 ml), tweemaal daags (om de 12 uur) gedurende 10 dagen (zie rubriek 5.1).

Langdurige gepulseerde dosering:

Fidaxomicine 40mg/ml granulaat voor orale suspensie (5 ml), tweemaal daags, gedurende dag 1 tot 5 (geen inname van orale suspensie op dag 6) en vervolgens eenmaal daags op alternerende dagen, gedurende dag 7 tot 25 (zie rubriek 5.1).

Indien een dosis werd vergeten, moet de gemiste dosis zo snel mogelijk worden ingenomen of, als het bijna tijd is voor de volgende dosis, dan moet de suspensie helemaal worden overgeslagen.

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Verminderde nierfunctie*

Aanpassing van de dosis wordt niet noodzakelijk geacht. Vanwege beperkte klinische gegevens in deze populatie moet fidaxomicine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

##### *Verminderde leverfunctie*

Aanpassing van de dosis wordt niet noodzakelijk geacht. Vanwege beperkte klinische gegevens in deze populatie moet fidaxomicine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

#### Pediatrische patiënten

Voor de juiste dosering bij de pediatrische patiëntengroep kunnen granulaat voor orale suspensie of filmomhulde tabletten worden gebruikt.

De aanbevolen dosering bij pediatrische patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 12,5 kg is 200 mg (5 ml orale suspensie), tweemaal daags (om de 12 uur) gedurende 10 dagen.

De aanbevolen dosering van granulaat voor orale suspensie bij pediatrische patiënten, naar lichaamsgewicht toe te dienen, tweemaal daags (om de 12 uur) gedurende 10 dagen, staat vermeld in de onderstaande tabel.

**Tabel 1: Doseringinstructie voor orale suspensie**

<b>Gewicht van de patiënt</b>	<b>mg per dosis (om de 12 uur)</b>	<b>Volume van fidaxomicine orale suspensie (om de 12 uur)</b>
< 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

#### Wijze van toediening

DIFICLIR is bedoeld voor oraal gebruik (ingenomen door inname of via een enterale sonde met een spuit, indien nodig).

Het granulaat voor orale suspensie kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening en toediening via een enterale sonde, zie rubriek 6.6.

#### Instructies voor het gebruik van orale suspensie:

De fles moet 15 minuten voor toediening uit de koelkast worden gehaald en ongeveer 10 maal voorzichtig worden geschud. Na reconstitutie mag de orale suspensie alleen worden toegediend met behulp van de orale doseerspuit en adapter die verstrekt zijn door de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. De fles dient na elk gebruik in de koelkast te worden bewaard.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties, waaronder ernstige angio-oedeem, zijn gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Indien er een ernstige allergische reactie optreedt tijdens behandeling met fidaxomicine dient het gebruik van het geneesmiddel te worden gestaakt en dienen passende maatregelen te worden genomen. Sommige patiënten met overgevoeligheidsreacties hebben een voorgeschiedenis van allergie voor macroliden gemeld. Fidaxomicine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende macrolidenallergie.

### Verminderde nier- en leverfunctie

Vanwege beperkte klinische gegevens moet fidaxomicine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een ernstig verminderde nierfunctie of een matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

### Pseudomembraneuze colitis, een fulminante of levensbedreigende CDI

Vanwege beperkte klinische gegevens moet fidaxomicine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met pseudomembraneuze colitis, een fulminante of levensbedreigende CDI.

### Gelijktijdige toediening van potente P-glycoproteïne-remmers

Gelijktijdige toediening van potente P-glycoproteïne-remmers, waaronder ciclosporine, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, verapamil, dronedaron en amiodaron wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.2). Voorzichtigheid is geboden wanneer fidaxomicine gelijktijdig wordt toegediend met P-glycoproteïne-remmers.

### DIFICLIR bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml suspensie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

### Pediatrische patiënten

Slechts één pediatrische patiënt jonger dan 6 maanden en geen patiënten met een lichaamsgewicht lager dan 4 kg zijn in klinische onderzoeken blootgesteld aan fidaxomicine. Daarom moeten dergelijke patiënten met voorzichtigheid worden behandeld.

Testen op kolonisatie van *C. difficile* of toxine wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 1 jaar vanwege de hoge mate van asymptomatische kolonisatie, tenzij er sprake is van ernstige diarree bij zuigelingen met risicofactoren voor stase zoals de ziekte van Hirschsprung, geopereerde anale atresie of andere ernstige motiliteitsaandoeningen. Er moet altijd worden gezocht naar alternatieve etiologieën en *C. difficile*-enterocolitis dient te worden aangetoond.

### Natriumbenzoaatgehalte

Dit middel bevat 2,5 mg natriumbenzoaat (E 211) in elke ml orale suspensie. Natriumbenzoaat (E 211) kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Effect van P-gp-remmers op fidaxomicine

Fidaxomicine is een substraat van P-gp. Gelijktijdige toediening van enkelvoudige doses van de P-gp-remmer ciclosporine A en fidaxomicine aan gezonde vrijwilligers, resulteerde in een 4- en 2-voudige toename in respectievelijk de  $C_{max}$  en AUC van fidaxomicine en in een 9,5- en 4-voudige toename in respectievelijk de  $C_{max}$  en AUC van de belangrijkste actieve metabooliet OP-1118. Omdat de klinische relevantie van deze toename in blootstelling niet duidelijk is, wordt gelijktijdige toediening van potente P-gp-remmers, zoals ciclosporine, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, verapamil, dronedaron en amiodaron niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

### Effect van fidaxomicine op P-gp-substraten

Fidaxomicine is mogelijk een lichte tot matige remmer van intestinaal P-gp. Fidaxomicine (200 mg tweemaal daags) had een klein, maar niet klinisch relevant effect op digoxineblootstelling. Een groter effect op P-gp-substraten met lagere biologische beschikbaarheid die

gevoeliger zijn voor remming van intestinaal P-gp, zoals dabigatranetexilaat, kan echter niet worden uitgesloten.

#### Effect van fidaxomicine op andere transporters

Fidaxomicine heeft geen klinisch significant effect op de blootstelling aan rosuvastatine, een substraat van de transporters OATP2B1 en BCRP. Gelijktijdige toediening van 200 mg fidaxomicine tweemaal daags met een enkelvoudige dosis van 10 mg rosuvastatine aan gezonde proefpersonen had geen klinisch significant effect op de AUC<sub>inf</sub> van rosuvastatine.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van fidaxomicine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van fidaxomicine te vermijden tijdens de zwangerschap.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of fidaxomicine/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Ondanks dat er geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen worden verwacht, omdat de systemische blootstelling aan fidaxomicine laag is, kan risico voor pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met fidaxomicine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

#### Vruchtbaarheid

Bij onderzoek bij ratten had fidaxomicine geen effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

DIFICLIR heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.9 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn braken (1,2%), misselijkheid (2,7%) en obstipatie (1,2%).

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 2 toont bijwerkingen geassocieerd met een tweemaal daagse toediening van fidaxomicine bij de behandeling van *C. difficile*-infectie, die zijn gemeld bij tenminste twee patiënten, volgens de systeem/orgaanklasse.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 2: Bijwerkingen**

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Frequentie niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen		huiduitslag, pruritus	Overgevoeligheidsreacties (angio-oedeem, dyspneu)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		verminderde eetlust	
Zenuwstelsel-aandoeningen		duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie	
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	braken, misselijkheid, obstipatie	opgezette buik, flatulentie, droge mond	

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Acute overgevoeligheidsreacties, zoals angio-oedeem en kortademigheid, zijn gemeld tijdens postmarketing (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van fidaxomicine zijn geëvalueerd bij 136 patiënten vanaf de geboorte tot de leeftijd van 18 jaar. De frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen zijn naar verwachting hetzelfde als bij volwassenen. Naast de bijwerkingen in tabel 1 werden twee gevallen van urticaria gerapporteerd.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

### **4.9 Overdosering**

Tijdens klinische studies of uit postmarketing-gegevens zijn geen bijwerkingen bij acute overdosering gemeld. Echter, de kans op bijwerkingen kan niet worden uitgesloten en algemene ondersteunende maatregelen worden aanbevolen.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-diarreemiddelen, intestinale anti-inflammatoire/anti-infectiemiddelen, antibiotica, ATC-code: A07AA12

#### Werkingsmechanisme

Fidaxomicine is een antibioticum behorend tot de macrocyclische klasse van antibacteriële middelen. Fidaxomicine is bactericide en remt de RNA-synthese door bacteriële RNA-polymerase. Het interfereert met het RNA-polymerase op een andere plaats dan rifamycinen. Remming van het RNA-polymerase van *Clostridium difficile* vindt plaats bij een 20 maal lagere concentratie dan die voor het enzym van *E. coli* (1 µM vs. 20 µM). Dit verklaart deels de significante werkingsspecificiteit van fidaxomicine. Het is *in vitro* aangetoond dat fidaxomicine de sporenvorming van *C. difficile* remt.



### Farmacokinetische/farmacodynamische (FK/FD) relatie

Fidaxomicine is een lokaal werkend geneesmiddel. Omdat het een topisch geneesmiddel is, kunnen systemische FK/FD-relaties niet worden vastgesteld. *In vitro* gegevens tonen echter aan dat fidaxomicine een tijdsafhankelijke bactericide werking heeft en deze gegevens suggereren dat tijd over MIC de meest voorspellende parameter voor klinische werkzaamheid is.

### Breekpunten

Fidaxomicine is een geneesmiddel met topische werkzaamheid, dat niet kan worden gebruikt voor de behandeling van systemische infecties. Om die reden is de bepaling van een klinisch breekpunt niet relevant. De epidemiologische cut-off waarde voor fidaxomicine en *C. difficile*, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen de wild-type populatie en isolaten met verworven resistentie-eigenschappen, is  $\geq 1,0$  mg/l.

### Antimicrobieel spectrum

Fidaxomicine is een smalspectrumantibioticum met bactericide werking tegen *C. difficile*. Fidaxomicine heeft een MIC<sub>90</sub> van 0,25 mg/l voor *C. difficile* en de belangrijkste metaboliet ervan, OP-1118, heeft een MIC<sub>90</sub> van 8 mg/l. Gramnegatieve micro-organismen zijn intrinsiek ongevoelig voor fidaxomicine.

### Effect op de darmflora

Uit onderzoeken is gebleken dat behandeling met fidaxomicine geen invloed had op *Bacteroides*-concentraties of andere belangrijke componenten van de microbiota in de feces van CDI-patiënten.

### Resistentiemechanisme

Er zijn geen bekende overdraagbare elementen die resistentie voor fidaxomicine induceren. Ook is er geen kruisresistentie ontdekt met andere klassen antibiotica, waaronder bètalactamantibiotica, macroliden, metronidazol, chinolonen, rifampine en vancomycine. Specifieke mutaties in RNA-polymerase zijn in verband gebracht met een verminderde gevoeligheid voor fidaxomicine.

### Klinische werkzaamheid bij volwassenen

De werkzaamheid van fidaxomicine werd geëvalueerd in twee gerandomiseerde, dubbelblinde fase 3-registratiestudies (studie 003 en 004). Fidaxomicine werd vergeleken met oraal toegediende vancomycine. Het primaire eindpunt was klinische genezing beoordeeld na 12 dagen.

De niet-inferioriteit van fidaxomicine ten opzichte van vancomycine werd in beide studies aangetoond (zie tabel 3).

**Tabel 3 Gecombineerde resultaten van studies 003 en 004**

<b>Per Protocol (PP)</b>	<b>Fidaxomicine (200 mg tweemaal daags voor 10 dagen)</b>	<b>Vancomycine (125 mg viermaal daags voor 10 dagen)</b>	<b>95% betrouwbaarheidsinterval*</b>
Klinische genezing	91,9% (442/481 patiënten)	90,2% (467/518 patiënten)	(-1,8; 5,3)
<b>gewijzigde Intent- to-Treat (mITT)</b>	<b>Fidaxomicine (200 mg tweemaal daags)</b>	<b>Vancomycine (125 mg viermaal daags)</b>	<b>95% betrouwbaarheidsinterval*</b>

Klinische genezing	87,9% (474/539 patiënten)	86,2% (488/566 patiënten)	(-2,3; 5,7)
--------------------	------------------------------	------------------------------	-------------

\*voor verschil in behandeling

Het percentage recidieven in de 30 dagen na de behandeling werd beoordeeld als secundair eindpunt. Het percentage recidieven (inclusief terugval recidieven) was significant lager met fidaxomicine (14,1% versus 26,0% met een 95% BI van [-16,8%, -6,8%]), maar deze onderzoeken waren niet prospectief opgezet om de preventie van herinfectie met een nieuwe stam aan te tonen.

#### *Beschrijving van de patiëntenpopulatie in klinische registratiestudies bij volwassenen*

In de twee belangrijkste klinische onderzoeken met patiënten met CDI was 47,9% (479/999) van de patiënten (per protocol populatie)  $\geq 65$  jaar oud en 27,5% (275/999) van de patiënten werd gelijktijdig behandeld met antibiotica tijdens de studieperiode. Vierentwintig procent van de patiënten voldeed bij baseline aan ten minste één van de volgende drie criteria voor een ernstige CDI: lichaamstemperatuur  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ , leukocyten telling  $> 15.000$  of creatinewaarden  $\geq 1,5$  mg/dl. Patiënten met fulminante colitis en patiënten met meerdere CDI-episodes (gedefinieerd als meer dan één eerdere episode binnen de afgelopen 3 maanden) werden uitgesloten van de studies.

#### *Beschrijving van de patiëntenpopulatie in klinische registratiestudies bij volwassenen*

In de twee klinische registratiestudies met patiënten met CDI was 47,9% (479/999) van de patiënten (per protocol populatie)  $\geq 65$  jaar oud en 27,5% (275/999) van de patiënten werd gelijktijdig behandeld met antibiotica tijdens de studieperiode. Vierentwintig procent van de patiënten voldeed bij baseline aan ten minste één van de volgende drie criteria voor een ernstige CDI: lichaamstemperatuur  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ , leukocyten telling  $> 15.000$  of creatinewaarden  $\geq 1,5$  mg/dl. Patiënten met fulminante colitis en patiënten met meerdere CDI-episodes (gedefinieerd als meer dan één eerdere episode binnen de afgelopen 3 maanden) werden uitgesloten van de studies.

#### *Proef met de langdurige gepulseerde fidaxomicinedosering (EXTEND)*

EXTEND was een gerandomiseerde open-labelstudie die de langdurige gepulseerde fidaxomicinedosering vergeleek met oraal toegediende vancomycine. Het primaire eindpunt was aanhoudende klinische genezing 30 dagen na het einde van de behandeling (dag 55 voor fidaxomicine, dag 40 voor vancomycine). De aanhoudende klinische genezing 30 dagen na het einde van de behandeling was significant hoger voor fidaxomicine versus vancomycine (zie tabel 4).

**Tabel 4 Resultaten van de EXTEND-studie**

<b>gewijzigde Intent-to-Treat (mITT)</b>	<b>Fidaxomicine (200 mg tweemaal daags voor 5 dagen, dan 200 mg om de andere dag)</b>	<b>Vancomycine (125 mg viermaal daags voor 10 dagen)</b>	<b>95% betrouwbaarheidsinterval*</b>
Klinische genezing 30 dagen na het einde van de behandeling	70,1% (124/177 patiënten)	59,2% (106/179 patiënten)	(1,0; 20,7)

\*voor verschil in behandeling

#### *Beschrijving van de patiëntenpopulatie in de studie naar langdurige-puls fidaxomicinedosering*

De studie werd uitgevoerd met volwassenen van 60 jaar en ouder. De mediane leeftijd van de patiënten was 75 jaar. 72% (257/356) kreeg in de laatste 90 dagen andere antibiotica. 36,5% had een ernstige infectie.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van fidaxomicine bij pediatrie patiënten vanaf de geboorte tot de leeftijd van 18 jaar zijn onderzocht in een multicenter, voor de onderzoeker geblindeerd, gerandomiseerd onderzoek met parallelle groepen waarbij 148 patiënten werden gerandomiseerd naar ofwel fidaxomicine of vancomycine in een verhouding van 2:1. In totaal werden er 30, 49, 40 en 29 patiënten gerandomiseerd in de leeftijdsgroepen van respectievelijk 0 tot < 2 jaar, 2 tot < 6 jaar, 6 tot < 12 jaar en 12 tot < 18 jaar. Bevestigde klinische respons 2 dagen na het einde van de behandeling was vergelijkbaar tussen de fidaxomicine- en vancomycine-groep (77,6% vs. 70,5% met een puntverschil van 7,5% en 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil van [-7,4%, 23,9%]). Het percentage recidieven 30 dagen na het einde van de behandeling was numeriek lager bij fidaxomicine (11,8% vs. 29,0%), maar percentageverschil is niet klinisch significant (puntverschil van -15,8% en 95% betrouwbaarheidsinterval voor het verschil van [-34,5%, 0,5%]). Beide behandelingen hadden een vergelijkbaar veiligheidsprofiel.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

De biologische beschikbaarheid bij mensen is onbekend. Na toediening van fidaxomicine filmomhulde tabletten bij gezonde volwassenen is de  $C_{max}$  ongeveer 9,88 ng/ml en de  $AUC_{0-4}$  69,5 ng-uur/ml na toediening van 200 mg fidaxomicine met een  $T_{max}$  van 1,75 uur.

Bij CDI-patiënten zijn de gemiddelde piekplasmaconcentraties van fidaxomicine en haar belangrijkste metaboliet OP-1118 doorgaans 2- tot 6- maal hoger dan bij gezonde volwassenen. Er was een zeer beperkte accumulatie van fidaxomicine of OP-1118 in het plasma na toediening van 200 mg fidaxomicine om de 12 uur gedurende 10 dagen.

De  $C_{max}$  van fidaxomicine en OP-1118 in het plasma was 22% en 33% lager na een maaltijd met een hoog vetgehalte dan bij vasten, maar de mate van blootstelling ( $AUC_{0-4}$ ) was gelijkwaardig.

*Fidaxomicine en de metaboliet OP-1118 zijn substraten van P-gp.*

*In-vitro*-studies hebben laten zien dat fidaxomicine en de metaboliet OP-1118 geen substraten, maar remmers van de transporters BCRP, MRP2 en OATP2B1 zijn. In het klinisch gebruik heeft fidaxomicine geen relevant effect op de blootstelling van rosuvastatine, een substraat voor OATP2B1 en BCRP (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van MRP2 remming is nog niet bekend.

### Distributie

Het volume van distributie in mensen is onbekend, vanwege de zeer beperkte absorptie van fidaxomicine.

### Biotransformatie

Er is geen uitgebreide analyse van metabolieten in het plasma uitgevoerd vanwege de lage niveaus van systemische absorptie van fidaxomicine. Een belangrijke metaboliet, OP-1118, wordt gevormd door hydrolyse van de isobutyrylester. Uit *in-vitro* metabolismestudies bleek dat de vorming van OP-1118 niet afhankelijk is van CYP450-enzymen. Deze metaboliet vertoont eveneens antimicrobiële activiteit (zie rubriek 5.1).

Fidaxomicine induceert noch inhibeert CYP450-enzymen *in vitro*.

### Eliminatie

Na toediening van een enkelvoudige dosis fidaxomicine van 200 mg werd het merendeel van de toegediende dosis (meer dan 92%) teruggewonnen uit de ontlasting als fidaxomicine of haar metaboliet OP-1118 (66%). De voornaamste eliminatieroute van systemisch beschikbare fidaxomicine is niet gekarakteriseerd. Eliminatie via de urine is verwaarloosbaar (< 1%). Bij de mens werd OP-1118 slechts in zeer lage concentraties in de urine aangetroffen; fidaxomicine werd niet aangetroffen in de urine. De halfwaardetijd van fidaxomicine bedraagt circa 8-10 uur.

## Speciale populaties

### *Pediatrische patiënten*

Na toediening van de orale suspensie was de gemiddelde (SD) plasmaconcentratie van fidaxomicine bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 0 tot jonger dan 18 jaar 34,60 (57,79) ng/ml en 102,38 (245,38) ng/ml voor respectievelijk fidaxomicine en haar belangrijkste metaboliet OP-1118, 1 tot 5 uur na dosering.

### *Ouderen*

Plasmaspiegels lijken verhoogd te zijn bij ouderen (leeftijd  $\geq 65$  jaar). Fidaxomicine en OP-1118 concentraties waren ongeveer 2 keer hoger bij patiënten  $\geq 65$  jaar in vergelijking met patiënten  $< 65$  jaar. Dit verschil wordt niet klinisch relevant geacht.

### *Inflammatoire darmziekte*

Gegevens uit een open-label, eenarmig onderzoek bij volwassen CDI-patiënten met een gelijktijdige inflammatoire darmziekte (*inflammatory bowel disease* of IBD) die de tabletformulering gebruikten, toonden aan dat er geen groot verschil is in de plasmaconcentraties van fidaxomicine of de belangrijkste metaboliet OP-1118 bij patiënten met IBD in vergelijking met patiënten zonder IBD in andere studies. De maximale plasmaspiegels van fidaxomicine en OP-1118 bij CDI-patiënten met een gelijktijdige IBD lagen binnen het bereik van spiegels die werden gezien bij CDI-patiënten zonder IBD.

### *Verminderde leverfunctie*

Beperkte gegevens van volwassen patiënten uit de fase 3-studies met een medische voorgeschiedenis van chronische levercirrose, die de tabletformulering gebruikten, toonden aan dat de mediane plasmaspiegels van fidaxomicine en OP-1118 respectievelijk ongeveer 2- en 3-voudig verhoogd kunnen zijn ten opzichte van niet-cirrotische patiënten.

### *Verminderde nierfunctie*

Beperkte gegevens van volwassen patiënten, die de tabletformulering gebruikten, duiden niet op een groot verschil in plasmaconcentratie van fidaxomicine of OP-1118 tussen patiënten met een verminderde nierfunctie (creatinineklaring  $< 50$  ml/min) en patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring  $\geq 50$  ml/min).

### *Geslacht, gewicht en etnische afkomst*

Beperkte gegevens wijzen er niet op dat het geslacht, het gewicht of de etnische afkomst een grote invloed hebben op de plasmaconcentratie van fidaxomicine of OP-1118.

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Reproductie- en vruchtbaarheidsparameters toonden geen statistisch significante verschillen bij ratten die behandeld werden met doses fidaxomicine tot 6,3 mg/kg/dag (intraveneus).

Er werden geen doelorganen voor toxiciteit waargenomen bij jonge dieren en er werden geen belangrijke potentiële risico's waargenomen in de niet-klinische onderzoeken die relevant zouden kunnen zijn voor pediatrische patiënten.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Cellulose, microkristallijn  
Natriumzetmeelglycolaat  
Xanthaangom  
Citroenzuur  
Natriumcitraat  
Natriumbenzoaat (E211)  
Sucralose  
Gemengde bessensmaak

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

De gereconstitueerde suspensie is gedurende 27 dagen stabiel in de koelkast (2°C – 8°C).

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.  
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

### **6.6 Aard en inhoud van de verpakking**

Amberkleurige glazen fles met kinderveilige polypropyleen dop in een aluminium zakje met 7,7 g granulaat voor orale suspensie.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

DIFICLIR granulaat voor orale suspensie moet worden gereconstitueerd door een apotheker of een andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg voordat het aan de patiënt wordt meegegeven. Patiënten of zorgverleners moeten de orale suspensie niet thuis bereiden.

#### Instructies voor reconstitutie:

1. Schud de glazen fles om ervoor te zorgen dat de granules vrij bewegen en er geen aankoeking van de granules is opgetreden.
2. Meet 105 ml gezuiverd water af en voeg dit toe aan de glazen fles. Let op: de stabiliteit van fidaxomicine granules gesuspenderd in mineraalwater, kraanwater of andere vloeistoffen is niet vastgesteld.
3. Sluit de glazen fles en schud deze krachtig voor ten minste 1 minuut.
4. Controleer of er geen aangekoekte granules op de bodem van de fles of klontjes in de resulterende vloeistof zitten. Als u aangekoekte granules of klontjes ziet, schud de glazen fles dan nogmaals krachtig voor ten minste 1 minuut.
5. Laat de fles 1 minuut staan.
6. Controleer of er een homogene suspensie is verkregen.
7. Schrijf de uiterste gebruiksdatum van de gereconstitueerde suspensie op het etiket van de fles (de houdbaarheid van de gereconstitueerde suspensie is 27 dagen).
8. Bewaar de fles bij koelkasttemperatuur (2-8 °C) voor en tijdens gebruik.

9. Kies een geschikte orale spuit en adapter uit, die geschikt is voor het doseren van vloeibare geneesmiddelen, om de juiste dosis af te meten.

Na bereiding ziet de suspensie (110 ml) er wit tot gelig-wit uit.

Een geschikte in de handel verkrijgbare orale doseerspuit en adapter, geschikt voor dosering van vloeibare geneesmiddelen, dient te worden geselecteerd door de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg om de patiënt of zorgverlener in staat te stellen om de juiste dosis af te meten. De adapter moet geschikt zijn voor gebruik in combinatie met de geselecteerde orale doseerspuit en in de fleshals passen, bijvoorbeeld een indrukbare fleshalsadapter (27 mm) of een universele fleshalsadapter.

Indien de behandeling met fidaxomicine in een ziekenhuisomgeving is gestart en de patiënt vóór het einde van de behandeling uit het ziekenhuis wordt ontslagen, dient de patiënt te worden voorzien van de orale suspensie en een geschikte orale doseerspuit en adapter. Patiënten of zorgverleners moeten de orale suspensie niet thuis bereiden.

De aanbevolen orale doseerspuitcapaciteit voor het afmeten van de dosering de orale suspensie wordt gegeven in de onderstaande tabel.

**Tabel 5: Voorgestelde orale doseerspuitcapaciteit voor nauwkeurige dosering**

Voorgeschreven doseringsvolume	Aanbevolen orale doseerspuitcapaciteit
1 ml	orale spuit van 1 ml
2 – 5 ml	orale spuit van 5 ml

Indien mogelijk moet de maatstreep die overeenkomt met de juiste dosis gemarkeerd worden (volgens de doseringstabel in rubriek 4.2) op de orale doseerspuit.

Toediening via een enterale sonde:

In het geval van toediening met een enterale sonde moet de arts een geschikte in de handel verkrijgbare sonde selecteren. Enterale voedingssondes van polyvinylchloride (pvc) en polyurethaan (PUR) zijn verenigbaar gebleken met de orale suspensie. De aanbevolen grootte van de enterale voedingssonde en het spoelvolume water staan in de onderstaande tabel.

**Tabel 6: Aanbevolen afmeting sonde en spoelvolume**

Aanbevolen afmeting sonde (diameter)	Aanbevolen spoelvolume *
4 Fr	Tenminste 1 ml
5 Fr	Tenminste 2 ml
6 – 7 Fr	Tenminste 3 ml
8 Fr	Tenminste 4 ml

\* Gebaseerd op een sonde van 120 cm

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Duitsland

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/733/005

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 december 2011

Datum van laatste verlenging: 22 augustus 2016

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



## **A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

*DIFICLIR filmomhulde tabletten*

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Duitsland

*DIFICLIR granulaat voor orale suspensie*

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

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de

bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****KARTON****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

DIFICLIR 200 mg filmomhulde tabletten  
fidaxomicine

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg fidaxomicine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN****4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

100 x 1 filmomhulde tablet  
20 x 1 filmomhulde tablet

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.  
Voor oraal gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

difclir 200 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN:

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

DIFICLIR 200 mg filmomhulde tabletten  
fidaxomicine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tillotts

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****KARTON****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

DIFICLIR 40 mg/ml granulaat voor orale suspensie  
fidaxomicine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 ml van de gereconstitueerde suspensie bevat 40 mg fidaxomicine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat natriumbenzoaat (E211). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat voor orale suspensie

1 fles bevat 7,7 g granulaat of 110 ml orale suspensie na reconstitutie

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik na reconstitutie.

Goed schudden voor gebruik.

Gebruik de orale doseerspuit en adapter verstrekt door uw apotheker of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Het gereconstitueerde product kan gedurende 27 dagen worden bewaard.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bereide suspensie: bewaren in de koelkast.



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/733/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

difclir 40 mg/ml

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD****ALUMINUM VERPAKKING EN FLES****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

DIFICLIR 40 mg/ml granulaat voor orale suspensie  
fidaxomicine

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 ml van de gereconstitueerde suspensie bevat 40 mg fidaxomicine.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat natriumbenzoaat (E211). Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Granulaat voor orale suspensie

1 fles bevat 7,7 g granulaat of 110 ml orale suspensie na reconstitutie

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik na reconstitutie.

Goed schudden voor gebruik.

Gebruik de orale doseerspuit en adapter verstrekt door uw apotheker of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG****8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

Het gereconstitueerde product kan gedurende 27 dagen worden bewaard.

Uiterste gebruiksdatum van de gereconstitueerde suspensie:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bereide suspensie: bewaren in de koelkast.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Tillotts

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/11/733/005

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **DIFICLIR 200 mg filmomhulde tabletten** fidaxomicine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is DIFICLIR en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en aanvullende informatie

#### **1. Wat is DIFICLIR en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

DIFICLIR is een antibioticum en bevat als werkzame stof fidaxomicine.

DIFICLIR filmomhulde tabletten wordt bij volwassenen, adolescenten en kinderen met een lichaamsgewicht van minstens 12,5 kg gebruikt voor de behandeling van infecties van het slijmvlies van de dikke darm (het colon) met een bepaalde bacterie, *Clostridioides difficile*. Deze ernstige aandoening kan pijnlijke en hevige diarree veroorzaken.

DIFICLIR werkt door het doden van de bacteriën die de infectie veroorzaken en helpt de daardoor veroorzaakte diarree te verminderen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Als u denkt dat u een ernstige allergische reactie zou kunnen hebben, zoals moeite met ademen (dyspneu), zwelling in het gezicht of de keel (angio-oedeem), ernstige uitslag, jeuk (pruritus) of ernstige netelroos (urticaria), stop dan met het innemen van DIFICLIR en zoek met spoed medisch advies van uw arts, apotheker of bij de spoedeisende hulp van uw plaatselijke ziekenhuis (zie rubriek 4).

Als u allergisch bent voor macroliden (een klasse antibiotica) moet u uw arts om advies vragen voordat u dit middel gebruikt. Uw arts zal u vertellen of dit middel voor u geschikt is.

Als u lijdt aan nier- of leverproblemen moet u uw arts om advies vragen voordat u dit middel gebruikt. Uw arts zal u vertellen of dit middel voor u geschikt is.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van fidaxomicine in ernstige gevallen van de ziekte (bijv. pseudomembraneuze colitis). Uw arts weet of uw ziekte in de ernstige categorie valt en zal u vertellen of dit geneesmiddel voor u geschikt is.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Gebruik dit middel niet bij kinderen met een lichaamsgewicht onder 12,5 kg, omdat voor deze kinderen een verlaagde dosis nodig is. Voor de juiste dosering bij deze patiënten kan DIFICLIR granulaat voor orale suspensie worden gebruikt.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast DIFICLIR nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De hoeveelheid DIFICLIR in het bloed kan worden beïnvloed door andere geneesmiddelen die u gebruikt, en van andere geneesmiddelen kan de hoeveelheid in het bloed worden beïnvloed door het gebruik van DIFICLIR. Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn:

- ciclosporine (een geneesmiddel dat wordt toegepast om de immuunreactie van uw lichaam te dempen, bijv. na een orgaan- of beenmergtransplantatie, bij psoriasis of eczeem, bij reumatoïde artritis of het nefrotisch syndroom)
- ketoconazol (een geneesmiddel voor de behandeling van schimmelinfecties)
- erytromycine (een geneesmiddel tegen infecties van het oor, de neus, de keel, longen en huid)
- claritromycine (een geneesmiddel voor de behandeling van longinfecties, keel- en bijholte-infecties, huid- en weefselinfecties en *Helicobacter pylori*-infecties in verband met zweren van de twaalfvingerige darm of de maag)
- verapamil (een geneesmiddel voor de behandeling van hoge bloeddruk of het voorkomen van pijn op de borst (angina pectoris), of na een hartinfarct om een volgend infarct te voorkomen)
- dronedarone en amiodaron (geneesmiddelen om het hartritme te reguleren)
- dabigatranetexilaat (een geneesmiddel om de vorming van bloedklonteringen na een heup- of knie vervangende operatie te voorkomen).

U mag DIFICLIR niet in combinatie met één van deze geneesmiddelen gebruiken, tenzij uw arts anders vertelt. Als u één van deze geneesmiddelen gebruikt moet u uw arts om advies vragen voordat u dit middel gaat gebruiken.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

U mag DIFICLIR **niet** innemen als u zwanger bent, tenzij uw arts anders adviseert.

Dit komt omdat het niet bekend is of fidaxomicine mogelijk schadelijk is voor uw baby.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of fidaxomicine in de moedermelk terechtkomt, maar waarschijnlijk is dat niet zo. Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Naar verwachting heeft DIFICLIR geen invloed op uw rijvaardigheid of het vermogen om gereedschap te gebruiken of machines te bedienen.

### **DIFICLIR bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De standaard dosering voor patiënten met een lichaamsgewicht van tenminste 12,5 kg is één tablet DIFICLIR (200 mg) tweemaal daags (één tablet om de 12 uur) gedurende 10 dagen (zie schema 1 hieronder).

Het is mogelijk dat uw arts een alternatieve dosering heeft voorgeschreven. De aanbeveling voor een alternatieve dosering is tweemaal daags toedienen gedurende de dagen 1-5. Neem geen tablet in op dag 6, daarna eenmaal daags om de andere dag voor de dagen 7-25 (zie ook schema 2 hieronder).

#### **Schema 1 - Standaarddosering**

DAG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ochtend	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Avond	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

#### **Schema 2 - Alternatieve dosering**

Schema 2 – Alternatieve dosering										
DAG	1	2	3	4	5					
Ochtend	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
Avond	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 filmomhulde tabletten

- Geen tablet

Slik de tabletten in hun geheel in met een glas water. U mag DIFICLIR voor, tijdens of na een maaltijd innemen.

DIFICLIR granulaat voor orale suspensie is voor gebruik bij patiënten met een lichaamsgewicht van minder dan 12,5 kg. Deze vorm van dit middel (orale suspensie) kan ook geschikter zijn voor patiënten met een lichaamsgewicht van meer dan 12,5 kg; vraag uw arts of apotheker.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer tabletten heeft ingenomen dan u zou moeten, overleg dan met een arts. Neem de tabletten en de verpakking mee, zodat de arts weet wat u hebt ingenomen.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem de tablet in zodra u eraan denkt, behalve als het al tijd is voor de volgende dosis. Sla in dat geval dan de vergeten dosis over. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van DIFICLIR, tenzij uw arts u dit heeft geadviseerd.

Blijf dit geneesmiddel innemen totdat u de hele kuur heeft afgemaakt, zelfs als u zich beter voelt.

Als u te snel stopt met het innemen van dit geneesmiddel, kan de infectie terugkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Een ernstige allergische reactie kan optreden, waaronder moeite met ademen (dyspneu), zwelling van het gezicht of de keel (angio-oedeem), ernstige huiduitslag of ernstige jeuk (pruritus) (zie rubriek 2). Als een dergelijke reactie optreedt, stop dan met het gebruik van DIFICLIR en zoek met spoed medisch advies van uw arts, apotheker of bij de spoedeisende hulp van uw plaatselijke ziekenhuis.

De **vaakst voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 10 gebruikers)** zijn:

- braken
- misselijkheid
- obstipatie.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn de volgende:

**Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen voorkomen bij 1 op de 100 gebruikers)**

- verminderde eetlust
- duizeligheid, hoofdpijn
- droge mond, veranderde smaakgevoel (dysgeusie)
- een opgeblazen gevoel, winderigheid (flatulentie)
- huiduitslag, jeuk (pruritus)

**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**

- zwelling in het gezicht en de keel (angio-oedeem), moeite met ademen (dyspneu)

**Aanvullende bijwerkingen bij kinderen en adolescenten**

- netelroos

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

**Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is fidaxomicine. Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg fidaxomicine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:  
Tabletkern: microkristallijne cellulose, gepregelatiniseerd zetmeel, hydroxypropylcellulose, gebutyleerd hydroxytolueen, natriumzetmeelglycolaat en magnesiumstearaat  
Omhuiling: polyvinylalcohol, titaniumdioxide (E171), talk, polyethyleenglycol en lecithine (soja)



**Hoe ziet DIFICLIR eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

DIFICLIR 200 mg filmomhulde tabletten zijn capsulevormige tabletten, wit tot gebroken wit van kleur, één zijde gemarkeerd met “FDX” en de andere zijde met “200”.

DIFICLIR is verkrijgbaar in:

100 x 1 filmomhulde tabletten in geperforeerde alu/alu-eenheidsblisterverpakkingen.

20 x 1 filmomhulde tabletten in geperforeerde alu/alu-eenheidsblisterverpakkingen.

DIFICLIR is ook verkrijgbaar in de vorm van granulaat voor orale suspensie.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Tillotts Pharma GmbH

Warmbacher Strasse 80

79618 Rheinfelden

Duitsland

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees

Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **DIFICLIR 40 mg/ml granulaat voor orale suspensie** fidaxomicine

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is DIFICLIR en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is DIFICLIR en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

DIFICLIR is een antibioticum en bevat als werkzame stof fidaxomicine.

DIFICLIR orale suspensie wordt bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf de geboorte tot onder de leeftijd van 18 jaar gebruikt voor de behandeling van infecties van het slijmvlies van de dikke darm (het colon) met een bepaalde bacterie, *Clostridioides difficile*. Deze ernstige aandoening kan pijnlijke en hevige diarree veroorzaken.

Dit middel werkt door het doden van de bacteriën die de infectie veroorzaken en helpt de daardoor veroorzaakte diarree te verminderen.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet innemen?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Als u denkt dat u een ernstige allergische reactie zou kunnen hebben, zoals moeite met ademen (dyspneu), zwelling in het gezicht of de keel (angio-oedeem), ernstige uitslag, ernstige jeuk (pruritus) of ernstige netelroos (urticaria), stop dan met het innemen van dit middel en raadpleeg uw arts, apotheker of ga naar de spoedeisende hulp van uw plaatselijke ziekenhuis (zie rubriek 4).

Als u allergisch bent voor macroliden (een klasse antibiotica) moet u uw arts om advies vragen voordat u dit middel gebruikt. Uw arts zal u vertellen of dit middel voor u geschikt is.

Als u lijdt aan nier- of leverproblemen moet u uw arts om advies vragen voordat u dit middel gebruikt. Uw arts zal u vertellen of dit middel voor u geschikt is.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van fidaxomicine bij ernstige gevallen van de ziekte (bijvoorbeeld pseudomembraneuze colitis). Uw arts weet of uw ziekte in de ernstige categorie valt en zal u vertellen of dit geneesmiddel voor u geschikt is.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast DIFICLIR nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

De hoeveelheid van dit middel in het bloed kan worden beïnvloed door andere geneesmiddelen die u gebruikt, en van andere geneesmiddelen kan de hoeveelheid in het bloed worden beïnvloed door het gebruik van dit middel. Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn:

- ciclosporine (een geneesmiddel dat wordt toegepast om de immuunreactie van uw lichaam te dempen, bijvoorbeeld na een orgaan- of beenmergtransplantatie, bij psoriasis of eczeem, bij reumatoïde artritis of nefrotisch syndroom)
- ketoconazol (een geneesmiddel voor de behandeling van schimmelinfecties)
- erytromycine (een geneesmiddel tegen infecties van het oor, de neus, de keel, longen en huid)
- claritromycine (een geneesmiddel voor de behandeling van longinfecties, keel- en bijholte-infecties, huid- en weefselinfecties en *Helicobacter pylori*-infecties in verband met zweren van de twaalfvingerige darm of de maag)
- verapamil (een geneesmiddel voor de behandeling van hoge bloeddruk of het voorkomen van pijn op de borst (angina pectoris), of na een hartinfarct om een volgend infarct te voorkomen)
- dronedaron en amiodaron (geneesmiddelen om het hartritme te reguleren)
- dabigatranetexilaat (een geneesmiddel om de vorming van bloedklontering na een heup- of knie vervangende operatie te voorkomen)

U mag dit middel niet in combinatie met één van deze geneesmiddelen gebruiken, tenzij uw arts anders vertelt. Als u één van deze geneesmiddelen gebruikt moet u uw arts om advies vragen voordat u dit middel gaat innemen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

U mag dit middel **niet** innemen als u zwanger bent, tenzij uw arts anders adviseert.

Dit komt omdat het niet bekend is of fidaxomicine mogelijk schadelijk is voor uw baby.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet bekend of fidaxomicine in de moedermelk terechtkomt, maar waarschijnlijk is dat niet zo. Geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Naar verwachting heeft dit middel geen invloed op uw rijvaardigheid of het vermogen om gereedschap te gebruiken of machines te bedienen.

### **DIFICLIR bevat natriumbenzoaat (E211)**

Dit middel bevat 2,5 mg natriumbenzoaat (E 211) in elke ml orale suspensie. Natriumbenzoaat (E 211) kan geelzucht (gele verkleuring van de huid en ogen) bij pasgeborenen (jonger dan 4 weken) verergeren.

### **DIFICLIR bevat natrium**

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml suspensie, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts zal uw dosis bepalen afhankelijk van uw gewicht.

De standaard dosering voor patiënten met een lichaamsgewicht van ten minste 12,5 kg is 200 mg (5 ml orale suspensie), tweemaal daags (om de 12 uur) gedurende 10 dagen (zie schema 1 hieronder).

Het is mogelijk dat uw arts een alternatieve dosering heeft voorgeschreven. De aanbeveling voor een alternatieve dosering is tweemaal daags toedienen gedurende de dagen 1-5. Neem geen dosis in op dag 6, daarna eenmaal daags om de andere dag voor de dagen 7-25 (zie ook schema 2 hieronder).

#### Schema 1 - Standaarddosering

DAG	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Ochtend	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
Avond	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

#### Schema 2 - Alternatieve dosering

DAG	1	2	3	4	5					
Ochtend	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
Avond	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

5 ml – Dificlir 40 mg/ml granules voor orale suspensie

- Geen geneesmiddel

Een andere vorm van dit geneesmiddel (tabletten) kan geschikter zijn voor volwassenen en oudere kinderen (zoals adolescenten); vraag dit aan uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering voor kinderen naar lichaamsgewicht is als volgt:

Gewicht van de patiënt	mg per dosis (om de 12 uur)	Volume van fidaxomicine orale suspensie (om de 12 uur)
< 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

U mag dit middel voor, tijdens of na een maaltijd innemen.

#### Hoe neemt u de dosis van dit middel in met een orale doseerspuit?

Uw apotheker of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg zal DIFICLIR orale suspensie klaarmaken voordat u het meekrijgt. Als het product niet als suspensie aan u is verstrekt, neem dan contact op met uw apotheker of de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

#### Gebruiksaanwijzing:

Gebruik de orale doseerspuit en adapter die u van de apotheker of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg heeft gekregen om te zorgen dat u de juiste hoeveelheid afmeet. Als u geen orale doseerspuit en adapter heeft ontvangen, neem dan contact op met uw apotheker of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg. Uw apotheker zal u adviseren hoe u het geneesmiddel moet afmeten met de orale doseerspuit. Zie de instructies hieronder voordat u de suspensie gebruikt.

1. Haal de fles 15 minuten voor gebruik uit de koelkast.

2. Na 15 minuten schudt u de fles voorzichtig 10 keer en laat u de fles 1 minuut staan.
3. Controleer of de vloeistof glad en niet klonterig is (dat wil zeggen homogeen).
4. Verwijder de dop en bevestig de adapter op de fles volgens de instructies van uw apotheker of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.
5. Steek de punt van de orale doseerspuit in de adapter tot hij stevig op zijn plaats zit.
6. Keer de fles 3 keer om en draai de fles ondersteboven, zodat de spuit aan de onderkant zit.
7. Trek aan de zuigerstaaf van de orale spuit om de hoeveelheid die uw arts heeft voorgeschreven uit de omgekeerde fles te trekken.
8. Laat de spuit op zijn plaats zitten en draai de fles weer rechtop. Zorg ervoor dat de zuigerstaaf niet beweegt. Verwijder de spuit voorzichtig uit de adapter en controleer of de juiste dosis is afgemeten.
9. Spuit de orale suspensie langzaam rechtstreeks in de mond van de patiënt tot al het vloeibare geneesmiddel is gegeven.
10. Als u een indrukadapter hebt meegekregen, laat de flesadapter dan in de hals van de fles zitten of volg de instructies van uw apotheker of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.
11. Bewaar na toediening de resterende suspensie in een koelkast.
12. Om de orale spuit opnieuw te kunnen gebruiken, spoelt u de spuit met warm drinkwater (minimaal 3 keer) of tot er helder water uit de spuit komt. Droog de buitenste en binnenste oppervlakken zoveel mogelijk af. Laat de spuit drogen tot verder gebruik.

Indien u met het gebruik van dit product bent gestart in een ziekenhuis, zal bij uw ontslag uw apotheker of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg u voorzien van de suspensie, orale spuit en adapter.

#### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u meer van de orale suspensie heeft ingenomen dan u zou moeten, overleg dan met een arts. Neem de verpakking mee, zodat de arts weet wat u heeft ingenomen.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Neem de orale suspensie in zodra u eraan denkt, behalve als het al tijd is voor de volgende dosis. Sla in dat geval dan de vergeten dosis over. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

#### **Als u stopt met het innemen van dit middel**

Stop niet met het innemen van dit middel, tenzij uw arts u dit heeft geadviseerd.

Blijf dit geneesmiddel innemen totdat u de hele kuur heeft afgemaakt, zelfs als u zich beter voelt.

Als u te snel stopt met het innemen van dit geneesmiddel, kan de infectie terugkomen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Een ernstige allergische reactie kan optreden, waaronder moeite met ademen (dyspneu), zwelling van het gezicht of de keel (angio-oedeem), ernstige huiduitslag of ernstige jeuk (pruritus) (zie rubriek 2). Als een dergelijke reactie optreedt, stop dan met het gebruik van dit middel en raadpleeg met spoed uw arts, apotheker of ga naar de spoedeisende hulp van uw plaatselijke ziekenhuis.

**De vaakst voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers) zijn:**

- braken
- misselijkheid
- verstopping (obstipatie)

Andere mogelijke bijwerkingen zijn de volgende:

**Soms voorkomende bijwerkingen (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)**

- verminderde eetlust
- duizeligheid, hoofdpijn
- droge mond, veranderde smaakgevoelens (dysgeusie)
- een opgeblazen gevoel, winderigheid (flatulentie)
- huiduitslag, jeuk (pruritus)

**Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)**

- zwelling in het gezicht en de keel (angio-oedeem), moeite met ademen (dyspneu)

**Aanvullende bijwerkingen bij kinderen en adolescenten**

- netelroos

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na "EXP". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Dit middel wordt aan u geleverd als een suspensie, die maximaal 27 dagen kan worden bewaard. Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Gebruik de suspensie niet na de vervaldatum die staat vermeld op het etiket van de fles.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie****Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is fidaxomicine.
- De andere stoffen in dit middel zijn: microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat, xanthaangom, citroenzuur, natriumcitraat, natriumbenzoaat (zie rubriek 2), sucralose en gemengde bessensmaak.

**Hoe ziet DIFICLIR eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

DIFICLIR wordt geleverd in een amberkleurig glazen fles met wit tot gelig-wit granulaat voor orale suspensie. Dit middel wordt aan u geleverd als suspensie door uw apotheker of beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, en ziet eruit als een witte tot gelig-witte suspensie. De verpakking bevat geen orale spuit en adapter voor gebruik met dit product. Deze worden u geleverd door uw apotheker of een andere beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg.

Dit middel is ook verkrijgbaar in de vorm van filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Duitsland

**Fabrikant**

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

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Duitsland

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees  
Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

---

De volgende informatie is alleen bedoeld voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Instructies voor reconstitutie:

1. Schud de glazen fles om ervoor te zorgen dat de granules vrij bewegen en er geen aankoeking van de granules is opgetreden.
2. Meet 105 ml gezuiverd water af en voeg dit toe aan de glazen fles. Let op: de stabiliteit van fidaxomicine-granulaat gesuspenderd in mineraalwater, kraanwater of andere vloeistoffen is niet vastgesteld.
3. Sluit de glazen fles en schud deze krachtig voor ten minste 1 minuut.
4. Controleer of er geen aangekoekte granules op de bodem van de fles of klontjes in de resulterende vloeistof zitten. Als u aangekoekte granules of klontjes ziet, schud de glazen fles dan nogmaals krachtig voor ten minste 1 minuut.
5. Laat de fles 1 minuut staan.
6. Controleer of er een homogene suspensie is verkregen.
7. Schrijf de uiterste gebruiksdatum van de gereconstitueerde suspensie op het etiket van de fles (de houdbaarheid van de gereconstitueerde suspensie is 27 dagen).
8. Bewaar de fles bij koelkasttemperatuur (2-8 °C) voor en tijdens gebruik.
9. Kies een geschikte orale spuit en adapter uit, die geschikt is voor het doseren van vloeibare geneesmiddelen, om de juiste dosis af te meten.

Na bereiding ziet de orale suspensie (110 ml) er wit tot gelig-wit uit.

Een geschikte in de handel verkrijgbare orale doseerspuit en adapter, die geschikt zijn voor dosering van vloeibare geneesmiddelen, dient te worden geselecteerd door de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg om de patiënt of zorgverlener in staat te stellen om de juiste dosis af te meten. De adapter moet geschikt zijn voor gebruik in combinatie met de geselecteerde orale doseerspuit en in de fleshals passen, bijvoorbeeld een indrukbare fleshalsadapter (27 mm) of een universele fleshalsadapter.

Indien de behandeling met fidaxomicine in een ziekenhuisomgeving is gestart en de patiënt vóór het einde van de behandeling uit het ziekenhuis wordt ontslagen, dient de patiënt te worden voorzien van de orale suspensie en een geschikte orale doseerspuit en adapter. Patiënten of zorgverleners moeten de suspensie niet thuis bereiden.

De aanbevolen orale doseerspuitcapaciteit voor het afmeten van de dosering DIFICLIR orale suspensie wordt gegeven in de onderstaande tabel.

**Voorgestelde orale doseerspuitcapaciteit voor nauwkeurige dosering**

<b>Voorgeschreven doseringsvolume</b>	<b>Aanbevolen doseerspuitcapaciteit</b>
1 ml	orale spuit van 1 ml
2 – 5 ml	orale spuit van 5 ml

Indien mogelijk moet de maatstreep die overeenkomt met de juiste dosis, gemarkeerd worden (volgens de doseringstabel in rubriek 4.3) op de orale doseerspuit.

Toediening via een enterale sonde:

In het geval van toediening met een enterale sonde moet de arts een geschikte in de handel verkrijgbare sonde selecteren. Enterale voedingssondes van polyvinylchloride (pvc) en polyurethaan (PUR) zijn verenigbaar gebleken met de orale suspensie. De aanbevolen grootte van de enterale voedingssonde en het spoelvolume water staan in de onderstaande tabel.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

**Tabel 4: Aanbevolen afmeting sonde en spoelvolume**

<b>Aanbevolen afmeting sonde (diameter)</b>	<b>Aanbevolen spoelvolume *</b>
4 Fr	Tenminste 1 ml



5 Fr	Tenminste 2 ml
6 – 7 Fr	Tenminste 3 ml
8 Fr	Tenminste 4 ml

\* Gebaseerd op een sonde van 120 cm