

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DIFICLIR 200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje fidaxomicinum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Tablety ve tvaru tobolky o velikosti 14 mm, bílé až téměř bílé barvy, s vyraženým „FDX“ na jedné straně a „200“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

DIFICLIR ve formě potahovaných tablet je u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 12,5 kg indikován k léčbě infekcí vyvolaných bakterií *Clostridium difficile* (CDI), též známých jako průjem související s *C. difficile* (CDAD) (viz body 4.2 a 5.1).

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné užívání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí pacienti

Obvyklé dávkování

Doporučená dávka je 200 mg (jedna tableta) podaná dvakrát denně (každých 12 hodin) po dobu 10 dní (viz bod 5.1).

DIFICLIR 40 mg/ml granule pro perorální suspenzi lze použít pro dospělé pacienty, kteří mají potíže s polykáním tablet.

Prodloužené pulzní dávkování

Fidaxomicin ve formě 200mg tablet se podává dvakrát denně 1. – 5. den (6. den se tableta neužívá) a poté jednou denně obden od 7. do 25. dne (viz bod 5.1).

Pokud pacient zapomněl užít dávku, vynechanou dávku je třeba užít co nejdříve, nebo pokud je již téměř čas na další dávku, tableta se úplně vynechá.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Není nutná úprava dávky. Z důvodu omezených klinických údajů u této populace má být fidaxomicin užíván s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Není nutná úprava dávky. Z důvodu omezených klinických údajů u této populace má být fidaxomicin užíván s opatrností u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Doporučená dávka pro pediatrické pacienty s tělesnou hmotností alespoň 12,5 kg je 200 mg podávaných dvakrát denně (jednou za 12 hodin) po dobu 10 dní ve formě potahovaných tablet nebo granulí pro perorální suspenzi.

U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 12,5 kg je doporučená dávka redukována. Viz souhrn údajů o přípravku pro DIFICLIR 40 mg/ml granule pro perorální suspenzi.

Způsob podání

DIFICLIR je určen k perorálnímu podání. Potahované tablety se užívají celé, zapíjejí se vodou. Lze je užívat spolu s jídlem nebo bez něj.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně závažného angioedému (viz bod 4.8). Pokud se vyskytnou závažné alergické reakce během léčby fidaxomicinem, podávání přípravku má být přerušeno a mají být učiněna příslušná opatření.

Někteří pacienti s hypersenzitivními reakcemi hlásili výskyt alergie na makrolidy v anamnéze. Fidaxomicin má být užíván s opatrností u pacientů se známou alergií na makrolidy.

Porucha funkce ledvin a jater

Z důvodu omezených klinických údajů má být fidaxomicin užíván s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pseudomembranózní kolitida, fulminantní nebo život ohrožující CDI

Z důvodu omezených klinických údajů má být fidaxomicin používán s opatrností u pacientů s pseudomembranózní kolitidou, fulminantní nebo život ohrožující CDI.

Současné podávání silných inhibitorů P-glykoproteinu

Nedoporučuje se současné podávání silných inhibitorů P-glykoproteinu, jako jsou cyklosporin, ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, verapamil, dronedaron a amiodaron (viz body 4.5 a 5.2). V případě, že fidaxomicin je podáván současně se silnými inhibitory P-glykoproteinu, je třeba opatrnost.

Pediatrická populace

Pouze 1 pediatrický pacient ve věku méně než 6 měsíců užíval fidaxomicin v klinických studiích. Proto pacienti ve věku méně než 6 měsíců mají být léčeni s opatrností.

Z důvodu vysokého výskytu asymptomatické kolonizace se nedoporučuje testovat děti mladší než 1 rok na kolonizaci t bakterií *C. difficile* nebo přítomnost toxinů, pokud není přítomen závažný průjem u

děti s rizikovými faktory stázy, jako Hirsprungova choroba, operovaná anální atrezie nebo závažná porucha motility. Vždy se mají hledat alternativní etiologie a enterokolitida způsobená bakterií *C. difficile* má být prokázána.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek P-gp inhibitorů na fidaxomicin

Fidaxomicin je substrátem P-gp. Souběžné podávání jednotlivých dávek inhibitoru P-gp cyklosporinu A a fidaxomicinu u zdravých dobrovolníků vedlo k 4násobnému zvýšení C_{max} a 2násobnému zvýšení AUC fidaxomicinu a 9,5násobnému zvýšení C_{max} a 4násobnému zvýšení AUC hlavního aktivního metabolitu OP-1118. Vzhledem k tomu, že klinický význam tohoto zvýšení expozice je nejasný, nedoporučuje se současné podávání silných inhibitorů P-gp, jako jsou cyklosporin, ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, verapamil, dronedaron a amiodaron (viz body 4.4 a 5.2).

Účinek fidaxomicinu na substráty P-gp

Fidaxomicin může být mírným až středně silným inhibitorem intestinálního P-gp. Fidaxomicin (200 mg dvakrát denně) měl slabý, ale ne klinicky významný účinek na expozici digoxinu. Ovšem nelze vyloučit větší účinek na substráty P-gp s nižší bioavailabilitou, které jsou citlivější vůči intestinální inhibici P-gp, jako je například dabigatran-etexilát.

Účinek fidaxomicinu na jiné transportéry

Fidaxomicin nemá klinicky významný účinek na expozici rosuvastatinu, substrátu pro transportéry OATP2B1 a BCRP. Souběžné podávání 200 mg fidaxomicinu dvakrát denně a jedné dávky 10 mg rosuvastatinu zdravým jedincům nemá klinicky významný vliv na AUC_{inf} rosuvastatinu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o používání fidaxomicinu u těhotných žen. Studie na zvířatech neprokázaly přímé nebo nepřímé škodlivé účinky týkající se reprodukční toxicity. Jako preventivní opatření je vhodnější se vyhnout užívání fidaxomicinu během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda jsou fidaxomicin a jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka. I když se žádné účinky na kojené novorozence/kojené děti neočekávají, protože systémová expozice fidaxomicinu je nízká, riziko pro novorozence/kojenec nelze vyloučit. Musí být učiněno rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu fidaxomicinem, se zvážením přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu.

Fertilita

Při hodnocení u potkanů neměl fidaxomicin žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

DIFICLIR nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou zvracení (1,2 %), nauzea (2,7 %) a zácpa (1,2%).

Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

Tabulka 1 zobrazuje nežádoucí účinky spojené s podáváním fidaxomicinu dvakrát denně při léčbě infekce bakterií *C. difficile*, hlášené nejméně u dvou pacientů a uváděné podle tříd orgánových systémů.

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy imunitního systému		vyrážka, pruritus	hypersenzitivní reakce (angioedém, dyspnoe)
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu	
Poruchy nervového systému		závratě, bolest hlavy, dysgeuzie	
Gastrointestinální poruchy	zvracení, nauzea, zácpa	břišní distenze, flatulence, sucho v ústech	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Akutní hypersenzitivní reakce, jako jsou angioedém a dyspnoe, byly hlášeny po uvedení na trh (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost fidaxomicinu byly hodnoceny u 136 pacientů ve věku od narození do méně než 18 let. Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí jsou očekávány stejně jako u dospělých. Kromě nežádoucích účinků zobrazených v tabulce 1 byly hlášeny dva případy urtikarie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V průběhu klinických studií ani z postmarketingových údajů nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky akutního předávkování. Nicméně potenciální nežádoucí účinky není možno vyloučit, a jsou proto doporučována celková podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiaroeika, střevní protizánětlivá a protiinfekční léčiva, antibiotika
ATC kód: A07AA12

Mechanismus účinku

Fidaxomicin je antibiotikum patřící do třídy makrocyclických antibakteriálních látek. Fidaxomicin je baktericidní a inhibuje syntézu RNA bakteriální RNA-polymerázou. Interferuje s RNA-polymerázou na odlišném místě než rifamyciny. K inhibici klostridiální RNA-polymerázy dochází při koncentraci 20násobně nižší než u enzymu bakterie *E. coli* (1 μM oproti 20 μM), což částečně vysvětluje významnou specifitu působení fidaxomicinu. Bylo prokázáno, že fidaxomicin *in vitro* inhibuje tvorbu spór bakterií *C. difficile*.

Farmakokinetické/farmakodynamické (PK/PD) vztahy

Fidaxomicin je lokálně působící lék. Protože se jedná o lokální lék, nelze stanovit systémové farmakokinetické/farmakodynamické vztahy, avšak *in vitro* údaje ukazují, že fidaxomicin má v závislosti na čase baktericidní účinek a naznačují, že čas, po který je překročena MIC, může být parametrem nejvíce vypovídajícím o klinické účinnosti.

Hraniční hodnoty

Fidaxomicin je lokálně působící lék, který nelze použít k léčbě systémových infekcí; proto stanovení klinické hraniční hodnoty není relevantní. Epidemiologická hraniční hodnota u fidaxomicinu a *C. difficile*, která rozlišuje populaci divokého typu (wild-type) od izolátů se získanými rysy rezistence, je $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobiální spektrum

Fidaxomicin je antimikrobiální lék s úzkým spektrem a baktericidní aktivitou proti bakteriím *C. difficile*. Fidaxomicin má MIC₉₀ 0,25 mg/l proti *C. difficile* a jeho hlavní metabolit, OP-1118, má MIC₉₀ 8 mg/l. Gramnegativní organismy nejsou ze své podstaty citlivé na fidaxomicin.

Účinek na střevní flóru

Studie prokázaly, že léčba fidaxomicinem neměla vliv na koncentraci *bakteroidů* nebo jiných hlavních složek mikroflóry ve stolici pacientů s CDI.

Mechanismus rezistence

Nejsou známy žádné přenositelné elementy, které propůjčují rezistenci na fidaxomicin. Rovněž nebyla objevena žádná zkřížená rezistence s jinou třídou antibiotik, včetně beta-laktamů, makrolidů, metronidazolu, chinolonů, rifampicinu a vankomycinu. Se sníženou citlivostí na fidaxomicin jsou spojeny specifické mutace RNA polymerázy.

Klinická účinnost u dospělých

Účinnost fidaxomicinu byla hodnocena ve dvou pivotních, randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích fáze 3 (studie 003 a 004). Fidaxomicin byl srovnáván s perorálně podávaným vankomycinem. Primárním cílovým parametrem bylo klinické vyléčení hodnocené po 12 dnech. V obou studiích byla prokázána noninferiorita fidaxomicinu ve srovnání s vankomycinem (viz tabulka 2).

Tabulka 2 Kombinované výsledky studií 003 a 004

Dle protokolu (PP)	Fidaxomicin (200 mg 2x denně po dobu 10 dnů)	Vankomycin (125 mg 4x denně po dobu 10 dnů)	95% interval spolehlivosti*
Klinická léčba	91,9% (442/481 patients)	90,2% (467/518 patients)	(-1,8; 5,3)
Modifikovaný záměr léčit (mITT)	Fidaxomicin (200 mg 2x denně)	Vankomycin (125 mg 4x denně)	95% interval spolehlivosti*
Klinická léčba	87,9% (474/539 pacientů)	86,2% (488/566 pacientů)	(-2,3; 5,7)

*pro rozdíly v léčbě

Míra rekurence během 30 dnů po léčbě byla hodnocena jako sekundární cílový parametr. Míra rekurence (včetně relapsů) byla významně nižší u fidaxomicinu (14,1 % vs. 26,0 % s 95% CI [-16,8 %; -6,8 %]), nicméně tyto studie nebyly prospektivně navrženy tak, aby prokázaly prevenci reinfekce novým kmenem.

Popis populace pacientů v pivotních klinických studiích u dospělých

Ve dvou klinických studiích u pacientů s CDI 47,9 % (479/999) z těchto pacientů (populace podle protokolu) bylo ve věku ≥ 65 let a 27,5 % (275/999) pacientů bylo během období studie léčeno současně antibiotiky. Dvacet čtyři procent pacientů v těchto studiích splňovalo na počátku nejméně jedno z následujících tří kritérií hodnocení závažnosti: tělesná teplota $> 38,5$ °C, počet leukocytů $> 15\,000$, nebo hladina kreatininu $\geq 1,5$ mg/dl; Pacienti s fulminantní kolitidou a pacienti s více epizodami (definovanými jako více než jedna epizoda za poslední 3 měsíce) CDI byli z těchto studií vyloučeni.

Studie s prodlouženým pulzním dávkováním fidaxomicinu (EXTEND)

EXTEND byla randomizovaná, otevřená studie, která srovnávala prodloužené pulzní dávkování fidaxomicinu s perorálně podávaným vankomycinem. Primárním cílovým parametrem bylo trvalé klinické vyléčení 30 dnů po ukončení léčby (55. den pro fidaxomicin, 40. den pro vankomycin). Trvalé klinické vyléčení 30 dní po ukončení léčby bylo významně vyšší u fidaxomicinu oproti vankomycinu (viz tabulka 3).

Tabulka 3 Výsledky studie EXTEND

Modifikovaný záměr léčit (mITT)	Fidaxomicin (200 mg 2x denně po dobu 5 dnů, pak 200 mg obden)	Vankomycin (125 mg 4x denně po dobu 10 dnů)	95% interval spolehlivosti*
Klinické vyléčení 30 dnů po ukončení léčby	70,1% (124/177 pacientů)	59,2% (106/179 pacientů)	(1,0; 20,7)

*pro rozdíly v léčbě

Popis populace pacientů ve studii dávkování s prodlouženým pulzním dávkováním fidaxomicinu
Studie byla provedena s dospělými ve věku 60 let a staršími. Medián věku pacientů byl 75. 72 % (257/356) dostávalo během posledních 90 dnů jiná antibiotika. 36,5 % mělo těžkou infekci.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost fidaxomicinu u pediatrických pacientů od narození do věku méně než 18 let byly zkoumány v multicentrické, pro zkoušejícího zaslepené, randomizované studii s paralelní skupinou, kde bylo 148 pacientů randomizováno buď do skupiny s fidaxomicinem nebo vankomycinem v poměru 2:1. Celkem 30, 49, 40 a 29 pacientů bylo randomizováno do věkových skupin od narození do 2 let, 2 až < 6 let, 6 až < 12 let, resp. 12 až < 18 let. Potvrzená klinická odezva 2 dny po ukončení léčby byla obdobná mezi skupinou s fidaxomicinem a vankomycinem (77,6% oproti 70,5% s bodovým rozdílem 7,5% a 95% intervalem spolehlivosti pro rozdíl [-7,4%- 23,9%]). Míra rekurence 30 dní po ukončení léčby byla početně nižší u skupiny s fidaxomicinem (11,8% oproti

29,0%), ale rozdíl není statisticky významný (bodový rozdíl -15,8% a 95% interval spolehlivosti pro rozdíl [-34,5%- 0,5%]). Obě léčby měly podobný bezpečnostní profil.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost u člověka není známa. U zdravých dospělých jedinců je C_{max} přibližně 9,88 ng/ml a AUC_{0-t} je 69,5 ng-h/ml po podání 200 mg fidaxomicinu, s T_{max} 1,75 hodiny. U pacientů s CDI mají průměrné maximální plazmatické hladiny fidaxomicinu a jeho hlavního metabolitu OP-1118 tendenci být 2 až 6krát vyšší než u zdravých dospělých jedinců. Po podání 200 mg fidaxomicinu každých 12 hodin po dobu 10 dní došlo k velmi omezené akumulaci fidaxomicinu nebo OP-1118 v plazmě.

C_{max} pro fidaxomicin a OP-1118 byly o 22 %, respektive 33 % nižší po podání tučného jídla v porovnání s podáním nalačno, rozsah expozice (AUC_{0-t}) byl však ekvivalentní.

Fidaxomicin a metabolit OP-1118 jsou substráty P-gp.

Studie *in vitro* ukázaly, že fidaxomicin a metabolity OP-1118 jsou inhibitory transportérů BCRP, MRP2 a OATP2B1, ale nebyly shledány jako jejich substráty.

V podmínkách klinického užívání nemá fidaxomicin klinicky významný účinek na expozici rosuvastatinu, substrátu pro transportéry OATP2B1 a BCRP (viz bod 4.5). Klinický význam inhibice MRP2 není doposud znám.

Distribuce

Objem distribuce u člověka není znám, z důvodu velmi omezené absorpce fidaxomicinu.

Biotransformace

Vzhledem k nízkým hladinám systémové absorpce fidaxomicinu nebyly provedeny žádné rozsáhlé analýzy metabolitů v plazmě. Hlavní metabolit, OP-1118, se tvoří prostřednictvím hydrolyzy isobutyrylesteru. Studie metabolismu *in vitro* ukázaly, že tvorba OP-1118 není závislá na enzymech CYP450. Tento metabolit rovněž vykazuje antimikrobiální účinek (viz bod 5.1).

Fidaxomicin neindikuje ani neinhibuje enzymy CYP450 *in vitro*.

Eliminace

Po jednorázové dávce 200 mg fidaxomicinu byla většina podané dávky (přes 92 %) objevena ve stolici jako fidaxomicin nebo jeho metabolit OP-1118 (66 %). Hlavní eliminační cesty systémově dostupného fidaxomicinu dosud nebyly popsány. Eliminace močí je zanedbatelná (< 1 %). V lidské moči byly zaznamenány pouze velmi nízké hladiny OP-1118 a žádný fidaxomicin. Poločas eliminace fidaxomicinu je přibližně 8–10 hod.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Plazmatické hladiny se zdají být zvýšeny u starších pacientů (věk ≥ 65 let). Hladiny fidaxomicinu a OP-1118 byly přibližně 2krát vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 let v porovnání s pacienty < 65 let. Tento rozdíl není považován za klinicky relevantní.

Pediatrická populace

Po podání potahovaných tablet byly průměrné (SD) hladiny v plazmě u pediatrických pacientů od 6 do méně než 18 let 48,53 (69,85) ng/ml resp. 143,63 (286,31) pro fidaxomicin resp. jeho hlavní metabolit OP-1118 1 až 5 hodin po podání dávky.

Zánětlivé střevní onemocnění

Údaje z otevřené jednoramenné studie u dospělých pacientů s CDI s konkomitantním zánětlivým střevním onemocněním (IBD) neukázaly žádný velký rozdíl v plazmatických koncentracích fidaxomicinu ani jeho hlavního metabolitu OP-1118 u pacientů s IBD ve srovnání s pacienty bez IBD v jiných studiích. Maximální výše hladiny fidaxomicinu a OP-1118 v plazmě u pacientů s CDI s konkomitantním IBD byly v rozsahu úrovní zjištěných u pacientů s CDI bez IBD.

Porucha funkce jater

Omezené údaje u dospělých pacientů anamnézou aktivní chronické cirhózy jater ve studiích fáze 3 ukázaly, že medián plazmatických hodnot fidaxomicinu a OP-1118 mohou být přibližně 2 a 3krát vyšší než u pacientů bez cirhózy.

Porucha funkce ledvin

Omezené údaje u dospělých pacientů naznačují, že není žádný velký rozdíl v plazmatické koncentraci fidaxomicinu nebo OP-1118 mezi pacienty se sníženou funkcí ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) a pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu \geq 50 ml/min).

Pohlaví, tělesná hmotnost a rasa

Omezené údaje u dospělých pacientů naznačují, že pohlaví, tělesná hmotnost a rasa nemají žádný velký vliv na koncentraci fidaxomicinu nebo OP-1118 v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Parametry reprodukce a fertility neprokázaly žádné statisticky významné rozdíly u potkanů léčených fidaxomicinem v dávkách až 6,3 mg/kg/den (intravenózně).

U zvířecích mláďat nebyly pozorovány žádné cílové orgány pro toxicitu a v neklinických studiích nebyla pozorována žádná významná potenciální rizika, která by mohla být relevantní pro pediatrické pacienty.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza
Předbobtnalý kukuřičný škrob
Hyprolosa
Butylhydroxytoluen
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Polyvinylalkohol
Oxid titaničitý (E171)
Mastek
Makrogol
Sójový lecithin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

100 × 1 potahovaná tableta v jednodávkových Al/Al perforovaných blistrech

20 × 1 potahovaná tableta v jednodávkových Al/Al perforovaných blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/11/733/003-004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. prosince 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 22. srpna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DIFICLIR 40 mg/ml granule pro perorální suspenzi

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorální suspenze obsahuje fidaxomicinum 40 mg při rekonstituci vodou.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ forma

Granule pro perorální suspenzi.

Bílé až krémově bílé granule.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

DIFICLIR ve formě granulí pro perorální suspenzi je indikován k léčbě infekcí vyvolaných bakterií *Clostridioides difficile* (CDI) taktéž známých jako průjem související s *C. difficile* (CDAD) u dospělých a pediatrických pacientů od narození do věku < 18 let (viz body 4.2 a 5.1).

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné používání antibakteriálních látek.

4.2 Dávkování a způsob podávání

Dávkování

Dospělí

Obvyklé dávkování

Doporučená dávka je 200 mg (5 ml) podávaná 2x denně (každých 12 hodin) v průběhu 10 dnů (viz bod 5.1).

Prodloužené pulzní dávkování

Fidaxomicin ve formě 40mg/ml granulí pro perorální suspenzi (5 ml) se podává dvakrát denně 1. – 5. den (6. den se suspenze neužívá) a poté jednou denně od 7. do 25. dne (viz bod 5.1).

Pokud pacient zapomněl užít dávku, vynechanou dávku je třeba užít co nejdříve, nebo pokud je již téměř čas na další dávku, dávka se úplně vynechá.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Není nutná úprava dávky. Z důvodu omezených klinických údajů u této populace má být fidaxomicin užíván s opatrností u pacientů s těžkou poruchou ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Není nutná úprava dávky. Z důvodu omezených klinických údajů u této populace má být fidaxomicin užíván s opatrností u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Pro odpovídající dávkování u pediatrické populace lze použít granule pro perorální suspenzi nebo potahované tablety.

Doporučená dávka pro pediatrické pacienty s tělesnou hmotností alespoň 12,5 kg je 200 mg (5 ml perorální suspenze) podávaných dvakrát denně (jednou za 12 hodin) po dobu 10 dní.

Doporučená dávka perorální suspenze u pediatrických pacientů podle tělesné hmotnosti, která má být podávána dvakrát denně (jednou za 12 hodin) po dobu 10 dní, je uvedena v níže uvedené tabulce.

Tabulka 1: Dávkovací pokyny pro perorální suspenzi

Hmotnostní rozmezí pacienta	Dávka v mg (každých 12 hodin)	Objem perorální suspenze fidaxomicinu (každých 12 hodin)
≤ 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

Způsob podání

Přípravek DIFICLIR je určen k perorálnímu podání (spolknutím nebo podáním sondou pro enterální výživu pomocí stříkačky, je-li třeba).

Granule pro perorální suspenzi lze užívat s jídlem nebo bez něj.

Ohledně pokynů k rekonstituci léčivého přípravku před podáním a podáním prostřednictvím sondy pro enterální výživu, viz bod 6.6.

Návod pro přípravu perorální suspenze:

Lahvička má být vyndána z ledničky 15 minut před podáním a přibližně 10krát jemně protřepána.

Jakmile je rekonstituována, má být perorální suspenze podávána pouze pomocí perorální stříkačky a nástavce poskytnutého zdravotnickým pracovníkem. Lahvička má být po každém použití uschována v chladničce.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce včetně závažného angioedému (viz bod 4.8). Pokud se během léčby s fidaxomicinem vyskytne alergická reakce, má být léčivý přípravek vysazen a mají být učiněna odpovídající opatření.

Někteří pacienti s hypersenzitivní reakcí hlásili výskyt alergie na makrolidy v anamnéze. Fidaxomicin má být používán s opatrností u pacientů se známou alergií na makrolidy.

Porucha funkce ledvin a jater

Z důvodu omezených klinických údajů má být fidaxomicin užíván s opatrností u pacientů s těžkou poruchou ledvin nebo středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pseudomembranózní kolitida, fulminantní nebo život ohrožující CDI

Z důvodu omezených klinických údajů má být fidaxomicin užíván s opatrností u pacientů s pseudomembranózní kolitidou, fulminantní nebo život ohrožující CDI.

Současné podávání silných inhibitorů P-glykoproteinu

Nedoporučuje se současné podávání silných inhibitorů P-glykoproteinu, jako jsou cyklosporin, ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, verapamil, dronedaron a amiodaron (viz body 4.5 a 5.2). V případě, že fidaxomicin je podáván současně se silnými inhibitory P-glykoproteinu, je třeba opatrnost.

DIFICLIR obsahuje sodík

DIFICLIR obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 5 ml suspenze, to znamená, že je v podstatě 'bez sodíku'.

Pediatrická populace

Pacienti ve věku méně než 6 měsíců nebo s tělesnou hmotností méně než 4 kg

Účinkům fidaxomicinu v klinických hodnoceních byl vystaven pouze jeden pacient ve věku méně než 6 měsíců a žádní pacienti s tělesnou hmotností méně než 4 kg. Proto má být fidaxomicin u těchto pacientů používán s opatrností.

Z důvodu vysokého výskytu asymptomatické kolonizace se nedoporučuje testovat děti mladší než 1 rok na kolonizaci t bakterií *C. difficile* nebo přítomnost toxinů, pokud není přítomen závažný průjem u dětí s rizikovými faktory stázy, jako Hirsprungova choroba, operovaná anální atresie nebo závažná porucha motility. Vždy se mají hledat alternativní etiologie a enterokolitida způsobená bakterií *C. difficile* má být prokázána.

Obsahuje natrium-benzoát

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,5 mg natrium-benziátu (E211) v 1 ml perorální suspenze. Natrium-benzoát (E211) může zvyšovat výskyt žloutenky u novorozenců (až do věku 4 týdnů).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinek inhibitorů P-gp na fidaxomicin

Fidaxomicin je substrátem P-gp. Souběžné podávání jednorázových dávek inhibitoru P-gp cyklosporinu A a fidaxomicinu u zdravých dobrovolníků vedlo k 4násobnému zvýšení C_{max} a 2násobnému zvýšení AUC fidaxomicinu a 9,5násobnému zvýšení C_{max} a 4násobnému zvýšení AUC hlavního aktivního metabolitu OP-1118. Vzhledem k tomu, že klinický význam tohoto zvýšení expozice je nejasný, nedoporučuje se současné podávání silných inhibitorů P-gp, jako jsou cyklosporin, ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, verapamil, dronedaron a amiodaron (viz body 4.4 a 5.2).

Účinek fidaxomicinu na substráty P-gp

Fidaxomicin může být mírným až středně silným inhibitorem intestinálního P-gp. Fidaxomicin (200 mg dvakrát denně) měl slabý, ale ne klinicky významný účinek na expozici digoxinu. Ovšem nelze vyloučit větší účinek na substráty P-gp s nižší bioavilitou, které jsou citlivější vůči intestinální inhibici P-gp, jako je například dabigatran-etexilát.

Účinek fidaxomicinu na další transportéry

Fidaxomicin nemá klinicky významný účinek na expozici rosuvastatinu, substrátu pro transportéry OATP2B1 a BCRP. Současné podávání 200 mg fidaxomicinu dvakrát denně společně s jednorázovou dávkou 10 mg rosuvastatinu zdravým jedincům nemá klinicky významný vliv na AUC_{inf} rosuvastatinu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o použití fidaxomicinu u těhotných žen. Studie na zvířatech neprokázaly přímé ani nepřímé škodlivé účinky týkající se reprodukční toxicity. Jako preventivní opatření je vhodnější se vyhnout užívání fidaxomicinu během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda jsou fidaxomicin a jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka. I když se žádné účinky na kojené novorozence/kojené děti neočekávají, protože systémová expozice fidaxomicinu je nízká, riziko pro novorozence/kojenec nelze vyloučit. Musí být učiněno rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu fidaxomicinem, se zvážením přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu.

Fertilita

Při hodnocení u potkanů neměl fidaxomicin žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

DIFICLIR nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou zvracení (1,2%), nauzea (2,7%) a zácpa (1,2%).

Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

Tabulka 1 zobrazuje nežádoucí účinky spojené s podáváním fidaxomicinu dvakrát denně při léčbě infekce bakterií *C. difficile*, hlášené nejméně u dvou pacientů a uváděné podle tříd orgánových systémů.

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2: Souhrn nežádoucích účinků léku podle třídy orgánových systémů dle MedDRA

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy imunitního systému		vyrážka, pruritus	hypersenzitivní reakce (angioedém, dyspnoe)
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu	
Poruchy nervového systému		závratě, bolest hlavy, dysgeuzie	

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Časté	Méně časté	Není známo
Gastrointestinální poruchy	zvracení, nauzea, zácpa	břišní distenze, flatulence, sucho v ústech	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Akutní hypersenzitivní reakce, jako jsou angioedém a dyspnoe, byly hlášeny po uvedení na trh (viz body 4.3 a 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost fidaxomicinu byly hodnoceny u 136 pacientů ve věku od narození do méně než 18 let. Předpokládá se, že frekvence, druh a závažnost nežádoucích účinků u dětí je stejná jako u dospělých. Kromě nežádoucích účinků zobrazených v tabulce 1 byly hlášeny dva případy urtikarie.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V průběhu klinických studií ani z postmarketingových údajů nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky akutního předávkování. Nicméně potenciální nežádoucí účinky není možno vyloučit, a jsou proto doporučována celková podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiarhoika, střevní protizánětlivá a protiinfekční střevní antiinfektiva, antibiotika, ATC kód: A07AA12

Mechanismus účinku

Fidaxomicin je antibiotikum patřící do třídy makrocyclických antibakteriálních látek. Fidaxomicin je baktericidní a inhibuje syntézu RNA bakteriální RNA-polymerázou. Zasahuje do RNA-polymerázy na odlišném místě než rifamyciny. K inhibici klostridiální RNA-polymerázy dochází při koncentraci 20násobně nižší než u enzymu bakterie *E. coli* (1 μ M oproti 20 μ M), což částečně vysvětluje významnou specifitu působení fidaxomicinu. Ukázalo se, že fidaxomicin způsobuje inhibici tvorby spór bakterií *C. difficile* *in vitro*.

Farmakokinetické/farmakodynamické (PK/PD) vztahy

Fidaxomicin je lokálně působící lék. Protože se jedná o lokálně působící přípravek, nelze stanovit systémové farmakokinetické/farmakodynamické vztahy, avšak údaje *in vitro* ukazují, že fidaxomicin má v závislosti na čase baktericidní účinek a naznačují, že čas, po který je překročena MIC, může být parametrem nejvíce vypovídajícím o klinické účinnosti.

Hraniční hodnoty

Fidaxomicin je lokálně působící lék, který nelze používat pro léčbu systémových infekcí, stanovení klinické hraniční hodnoty není tedy relevantní. Epidemiologická hraniční hodnota u fidaxomicinu a *C. difficile*, odlišující populaci divokého typu (wild-type) od izolátů se získanými rysy rezistence, je $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobiální spektrum

Fidaxomicin antimikrobiální lék s úzkým spektrem a baktericidní aktivitou proti bakteriím *C. difficile*. Fidaxomicin má MIC₉₀ 0.25 mg/l oproti *C. difficile* a jeho hlavní metabolit OP-1118 má MIC₉₀ 8 mg/l. Gramnegativní organizmy nejsou ze své podstaty citlivé na fidaxomicin.

Účinek na střevní flóru

Studie prokázaly, že léčba fidaxomicinem neměla vliv na koncentraci *bakteroidů* nebo jiných hlavních složek mikroflóry ve stolici pacientů s CDI.

Mechanismus rezistence

Nejsou známy žádné přenositelné elementy, které propůjčují rezistenci na fidaxomicin. Rovněž nebyla objevena žádná zkřížená rezistence s jinou třídou antibiotik, včetně beta-laktamů, makrolidů, metronidazolu, chinolonů, rifampicinu a vankomycinu. Se sníženou citlivostí na fidaxomicin jsou spojeny specifické mutace RNA polymerázy.

Klinická účinnost u dospělých

Účinnost fidaxomicinu byla hodnocena ve dvou pivotních, randomizovaných, dvojité zaslepených studiích fáze 3 (studie 003 a 004). Fidaxomicin byl srovnáván s perorálně podávaným vankomycinem. Primárním cílovým parametrem bylo klinické vyléčení hodnocené po 12 dnech.

V obou studiích byla prokázána noninferiorita fidaxomicinu ve srovnání s vankomycinem (viz tabulka 3).

Tabulka 3 Kombinované výsledky studií 003 a 004

Dle protokolu (PP)	Fidaxomicin (200 mg 2x denně po dobu 10 dnů)	Vankomycin (125 mg 4x denně po dobu 10 dnů)	95% interval spolehlivosti*
Klinická léčba	91,9% (442/481 patients)	90,2% (467/518 patients)	(-1,8; 5,3)
Modifikovaný záměr léčit (mITT)	Fidaxomicin (200 mg 2x denně)	Vankomycin (125 mg 4x denně)	95% interval spolehlivosti*
Klinická léčba	87,9% (474/539 pacientů)	86,2% (488/566 pacientů)	(-2,3; 5,7)

*pro rozdíly v léčbě

Míra rekurence během 30 dnů po léčbě byla hodnocena jako sekundární cílový parametr. Míra rekurence (včetně relapsů) byla významně nižší u fidaxomicinu (14,1 % vs. 26,0 % s 95% CI [-16,8 %; -6,8 %]), nicméně tyto studie nebyly prospektivně navrženy tak, aby prokázaly prevenci reinfekce novým kmenem.

Popis populace pacientů v pivotních klinických studiích

Ve dvou pivotních klinických studiích u pacientů s CDI 47,9 % (479/999) z těchto pacientů (populace podle protokolu) bylo ve věku ≥ 65 let a 27,5 % (275/999) pacientů bylo během období studie léčeno současně antibiotiky. Dvacet čtyři procent pacientů v těchto studiích splňovalo na počátku nejméně jedno z následujících tří kritérií hodnocení závažnosti: tělesná teplota $> 38,5$ °C, počet leukocytů $> 15\ 000$, nebo hladina kreatininu $\geq 1,5$ mg/dl; Pacienti s fulminantní kolitidou a pacienti s více epizodami (definovanými jako více než jedna epizoda za poslední 3 měsíce) CDI byli z těchto studií vyloučeni.

Studie s prodlouženým pulzním dávkováním fidaxomicinu (EXTEND)

EXTEND byla randomizovaná, otevřená studie, která srovnávala prodloužené pulzní dávkování fidaxomicinu s perorálně podávaným vankomycinem. Primárním cílovým parametrem bylo trvalé klinické vyléčení 30 dnů po ukončení léčby (55. den pro fidaxomicin, 40. den pro vankomycin). Trvalé klinické vyléčení 30 dní po ukončení léčby bylo významně vyšší u fidaxomicinu oproti vankomycinu (viz tabulka 4).

Tabulka 4 Výsledky studie EXTEND

Modifikovaný záměr léčit (mITT)	Fidaxomicin (200 mg 2x denně po dobu 5 dnů, pak 200 mg obden)	Vankomycin (125 mg 4x denně po dobu 10 dnů)	95% interval spolehlivosti*
Klinické vyléčení 30 dnů po ukončení léčby	70,1% (124/177 pacientů)	59,2% (106/179 pacientů)	(1,0; 20,7)

*pro rozdíly v léčbě

Popis populace pacientů ve studii dávkování s prodlouženým pulzním dávkováním fidaxomicinu

Studie byla provedena s dospělými ve věku 60 let a staršími. Medián věku pacientů byl 75. 72 % (257/356) dostávalo během posledních 90 dnů jiná antibiotika. 36,5 % mělo těžkou infekci.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost fidaxomicinu u pediatrických pacientů od narození do věku méně než 18 let byly zkoumány v multicentrické, pro zkoušejícího zaslepené, randomizované studii s paralelní skupinou, kde bylo 148 pacientů randomizováno buď do skupiny s fidaxomicinem nebo vankomycinem v poměru 2:1. Celkem 30, 49, 40 a 29 pacientů bylo randomizováno do věkových skupin od narození do 2 let, 2 až < 6 let, 6 až < 12 let resp. 12 až < 18 let. Potvrzená klinická odezva 2 dny po ukončení léčby byla obdobná mezi skupinou s fidaxomicinem a vankomycinem (77,6% oproti 70,5% s bodovým rozdílem 7,5% a 95% intervalem spolehlivosti pro rozdíl [-7,4%- 23,9%]). Míra rekurence 30 dní po ukončení léčby byla početně nižší u skupiny s fidaxomicinem (11,8% oproti 29,0%), ale rozdíl není statisticky významný (bodový rozdíl -15,8% a 95% interval spolehlivosti pro rozdíl [-34,5%, 0,5%]). Obě léčby měly podobný bezpečnostní profil.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Biologická dostupnost u člověka není známa. U zdravých dospělých jedinců je C_{max} přibližně 9,88 ng/ml a AUC_{0-t} je 69,5 ng-h/ml po podání 200 mg fidaxomicinu, s T_{max} 1,75 hodiny. U pacientů s CDI mají průměrné maximální plazmatické hladiny fidaxomicinu a jeho hlavního metabolitu OP-1118 tendenci být 2 až 6krát vyšší než u zdravých dospělých jedinců. Po podání 200 mg fidaxomicinu každých 12 hodin po dobu 10 dní došlo k velmi omezené akumulaci fidaxomicinu nebo OP-1118 v plazmě.

C_{max} pro fidaxomicin a OP-1118 byly o 22 %, respektive 33 % nižší po podání tučného jídla v porovnání s podáním nalačno, rozsah expozice (AUC_{0-t}) byl však ekvivalentní.

Fidaxomicin a metabolit OP-1118 jsou substráty P-gp.

Studie *in vitro* ukázaly, že fidaxomicin a metabolity OP-1118 jsou inhibitory transportérů BCRP, MRP2 a OATP2B1, ale nebyly shledány jako jejich substráty.

V podmínkách klinického užívání nemá fidaxomicin klinicky významný účinek na expozici rosuvastatinu, substrátu pro transportéry OATP2B1 a BCRP (viz bod 4.5). Klinický význam inhibice MRP2 není doposud znám.

Distribuce

Objem distribuce u člověka není znám, z důvodu velmi omezené absorpce fidaxomicinu.

Biotransformace

Vzhledem k nízkým hladinám systémové absorpce fidaxomicinu nebyly provedeny žádné rozsáhlé analýzy metabolitů v plazmě. Hlavní metabolit, OP-1118, se tvoří hydrolyzou isobutyrylesteru. Studie metabolismu *in vitro* ukázaly, že tvorba OP-1118 není závislá na enzymech CYP450. Tento metabolit rovněž vykazuje antimikrobiální účinek (viz bod 5.1).

Fidaxomicin neindukuje ani neinhibuje enzymy CYP450 *in vitro*.

Eliminace

Po jednorázové dávce 200 mg fidaxomicinu byla většina podané dávky (více než 92 %) objevena ve stolici jako fidaxomicin nebo jeho metabolit OP-1118 (66 %). Hlavní eliminační cesty systémově dostupného fidaxomicinu dosud nebyly popsány. Eliminace močí je zanedbatelná (< 1 %). V lidské moči byly zaznamenány pouze velmi nízké hladiny OP-1118 a žádný fidaxomicin. Poločas eliminace fidaxomicinu je přibližně 8–10 hod.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace

Po podání perorální suspenze byly průměrné (SD) hladiny v plazmě u pediatrických pacientů od narození až do věku méně než 18 let 34,60 (57,79) ng/ml resp. 102,38 (245,19) pro fidaxomicin resp. jeho hlavní metabolit OP-1118 1 až 5 hodin po podání dávky.

Starší pacienti

Plazmatické hladiny se zdají být zvýšeny u starších pacientů (věk ≥ 65 let). Hladiny fidaxomicinu a OP-1118 byly přibližně 2krát vyšší u pacientů ve věku ≥ 65 let v porovnání s pacienty < 65 let. Tento rozdíl není považován za klinicky relevantní.

Zánětlivé onemocnění střev

Údaje z otevřené jednoramenné studie u pacientů s CDI a současně se zánětlivým střevním onemocněním (IBD) neukázaly žádný velký rozdíl v plazmatických koncentracích fidaxomicinu ani jeho hlavního metabolitu OP-1118 u pacientů s IBD ve srovnání s pacienty bez IBD v jiných studiích. Maximální výše hladiny fidaxomicinu a OP-1118 v plazmě u pacientů s CDI a současně s IBD byly v rozsahu úrovní zjištěných u pacientů s CDI bez IBD.

Porucha funkce jater

Omezené údaje od pacientů s anamnézou aktivní chronické cirhózy jater ve studiích fáze III ukázaly, že medián plazmatických hodnot fidaxomicinu a OP-1118 mohou být přibližně 2 resp. 3krát vyšší než u pacientů bez cirhózy.

Porucha funkce ledvin

Omezené údaje od dospělých pacientů užívajících přípravky ve formě naznačují, že v plazmatické koncentraci fidaxomicinu nebo OP-1118 v plazmě není významný rozdíl mezi pacienty se sníženou funkcí ledvin (clearance kreatininu < 50 ml/min) a pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu ≥ 50 ml/min).

Pohlaví, tělesná hmotnost a rasa

Omezené údaje naznačují, že pohlaví, tělesná hmotnost a rasa nemají žádný významnější vliv na koncentraci fidaxomicinu nebo OP-1118 v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Parametry reprodukce a fertility neukázaly žádné statisticky významné rozdíly u potkanů léčených fidaxomicinem při dávkách až 6,3 mg/kg/den (intravenózně).

U zvířecích mláďat nebyly pozorovány žádné cílové orgány pro toxicitu a v neklinických studiích nebyla pozorována žádná významná potenciální rizika, která by mohla být relevantní pro pediatrické pacienty.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mikrokrystalická celulóza
Sodná sůl karboxymethylškrobu
Xanthanová klovatina
Kyselina citronová
Natrium-citrát
Natrium-benzoát (E211)
Sukralosa
Smíšeného bobulového aroma

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Rekonstituovaná suspenze je stabilní po dobu 27 dní v chladničce (2°C – 8°C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Ohledně podmínek uchovávání po rekonstituci, viz bod 6.3.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jantarově žlutá skleněná lahvička s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem v hliníkovém váčku obsahující 7,7 g granulí pro perorální suspenzi.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

DIFICLIR ve formě granulí pro perorální suspenzi má být před vydáním pacientovi rekonstituován lékárníkem nebo jiným zdravotnickým pracovníkem. Pacienti nebo pečovatelé nemají připravovat perorální suspenzi doma.

Pokyny pro rekonstituci:

1. Protřepte skleněnou lahvičku, abyste zajistil(a), že se granule volně pohybují a že nejsou slepené.
2. Odměřte 105 ml čištěné vody a nalijte jí do skleněné lahvičky. Berte na vědomí, že stabilita granulí fidaxomicinu rozpuštěných v minerální vodě, kohoutkové vodě, nebo jiných tekutinách nebyla stanovena.
3. Uzavřete skleněnou lahvičku a rázně protřepávejte po dobu alespoň 1 minuty.

4. Ověřte, že ve výsledné tekutině nejsou na dně lahvičky přilepené žádné zbývající granule nebo jakékoliv hrudky. Pokud zpozorujete spleené granule nebo jakékoliv hrudky, znovu rázně protřepávejte tekutinu v lahvičce po dobu alespoň 1 minuty.
5. Nechejte lahvičku stát po dobu 1 minuty.
6. Ověřte, že jste připravil(a) homogenní suspenzi.
7. Zapište dobu použitelnosti rekonstituované suspenze na štítek lahvičky (doba použitelnosti rekonstituované suspenze je 27 dní).
8. Před a během použití uchovávejte lahvičku při teplotě v chladničce (2°C -8°C).
9. Vyberte patričnou perorální stříkačku a nástavec na láhve vhodný pro dávkování tekutého léčivého přípravku pro odměření správné dávky.

Po rekonstituci se bude suspenze (110 ml) jevit jako bílá až krémově bílá.

Zdravotnický pracovník má vybrat odpovídající komerčně dostupnou perorální stříkačku vhodnou pro dávkování tekutých léků, aby pacient nebo pečovatel mohl odměřit správnou dávku. Nástavec má být vhodný pro použití v kombinaci s vybranou perorální stříkačkou a odpovídat velikosti hrdla lahvičky, například zacvakávací nástavec na lahvičky (27 mm) nebo univerzální nástavec na lahvičky.

V případě, že léčba fidaxomicinem byla zahájena v nemocničním prostředí a pacient byl propuštěn před ukončením nemocniční léčby, má být pacientovi poskytnuta perorální suspenze a vhodná perorální stříkačka a nástavec. Pacienti nebo pečovatelé nemají připravovat perorální suspenzi doma.

Doporučená kapacita perorální stříkačky pro odměřování dávky perorální suspenze je zobrazena v níže uvedené tabulce.

Tabulka 5: Navrhovaná kapacita perorální stříkačky pro přesné dávkování

Předepsaný objem dávky	Doporučená kapacita perorální stříkačky
1 ml	1 ml perorální stříkačka
2 – 5 ml	5 ml perorální stříkačka

Pokud je to možné, má být na perorální stříkačce označen nebo zvýrazněn dílek stupnice odpovídající předepsané dávce (podle tabulky dávkování v bodu 4.2).

Podání sondou pro enterální výživu:

V případě podání sondou pro enterální výživu má zdravotnický pracovník vybrat patričnou komerčně dostupnou sondu. Sondy pro enterální výživu vyrobené z polyvinylchloridu (PVC) a polyuretanu (PUR) se ukázaly být kompatibilní s perorální suspenzí. Doporučená velikost sondy pro enterální výživu a proplachovací objem vody jsou zobrazeny v níže uvedené tabulce.

Tabulka 6: Doporučená velikost sondy pro enterální výživu a proplachovací objem

Doporučená velikost sondy (rozměr)	Doporučený proplachovací objem*
4 Fr	alespoň 1 ml
5 Fr	alespoň 2 ml
6 – 7 Fr	alespoň 3 ml
8 Fr	alespoň 4 ml

* Na základě sond o rozměru 120 cm

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Tillotts Pharma GmbH
 Warmbacher Strasse 80
 79618 Rheinfelden

Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/11/733/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 5. prosince 2011

Datum posledního prodloužení registrace: 22. srpna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

DIFICLIR 200 mg potahované tablety

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Německo

DIFICLIR 40 mg/ml granule pro perorální suspenzi

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Německo

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DIFICLIR 200 mg potahované tablety
fidaxomicinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK)

Jedna potahovaná tableta obsahuje fidaxomicinum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 × 1 potahovaná tableta
20 × 1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfeldern
Německo

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/733/003 100 × 1 potahovaná tableta
EU/1/11/733/004 20 × 1 potahovaná tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

dificlir 200 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DIFICLIR 200 mg potahované tablety
fidaxomicinum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Tillotts

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DIFICLIR 40 mg/ml granule pro perorální suspenzi
fidaxomicinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK)

Jeden ml rekonstituované suspenze obsahuje fidaxomicinum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje natrium-benzoát (E211). Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule pro perorální suspenzi
Jedna lahvička obsahuje 7,7 g granulí nebo po rekonstituci 110 ml perorální suspenze.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání po rekonstituci.
Před použitím dobře protřepejte.
Používejte perorální stříkačku a adaptér poskytnuté Vaším lékárníkem nebo zdravotnickým pracovníkem.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Rekonstituovaný roztok může být uchováván po dobu 27 dní.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Rekonstituovaná suspenze: uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Německo

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/733/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

dificlir 40 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VÁČEK A LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

DIFICLIR 40 mg/ml granule pro perorální suspenzi
fidaxomicinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK)

Jeden ml rekonstituované suspenze obsahuje fidaxomicinum 40 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje natrium-benzoát (E211). Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Granule pro perorální suspenzi

Jedna lahvička obsahuje 7,7 g granulí nebo po rekonstituci 110 ml perorální suspenze.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání po rekonstituci.

Před použitím dobře protřepejte.

Používejte perorální stříkačku a adaptér poskytnuté Vaším lékárníkem nebo zdravotnickým pracovníkem.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Rekonstituovaný roztok může být uchováván po dobu 27 dní.

Datum expirace rekonstituované suspenze:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Rekonstituovaná suspenze: uchovávejte v chladničce.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Tillotts

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/11/733/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

DIFICLIR 200 mg potahované tablety fidaxomicinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je DIFICLIR a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete DIFICLIR užívat
3. Jak se DIFICLIR užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak DIFICLIR uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je DIFICLIR a k čemu se používá

DIFICLIR je antibiotikum, které obsahuje léčivou látku fidaxomicin.

DIFICLIR ve formě potahovaných tablet se používá u dospělých, dospívajících a dětí s tělesnou hmotností nejméně 12,5 kg k léčbě infekcí sliznice tračnicku (tlustého střeva) způsobených bakterií zvanou *Clostridium difficile*. Toto závažné onemocnění může vést k bolestivému, těžkému průjmu. DIFICLIR působí tím, že zabíjí bakterie, které způsobují infekci, a pomáhá zmírnit s tím spojený průjem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete DIFICLIR užívat

Neužívejte DIFICLIR

- Jestliže jste alergický(á) na fidaxomicin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku DIFICLIR se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte pocit, že můžete mít závažnou alergickou reakci, jako jsou problémy s dýcháním (dušnost), otoky obličeje nebo hrdla (angioedém), závažná vyrážka (pruritus) nebo urputné svědění (urtikárii), přestaňte DIFICLIR užívat a obraťte se bezodkladně na svého lékaře, lékárníka nebo oddělení lékařské pohotovosti příslušné nemocnice (viz bod 4).
- jestliže jste alergický(á) na makrolidy (třída antibiotik), požádejte svého lékaře o radu před užitím tohoto léku. Lékař Vám poradí, zda je pro Vás tento léčivý přípravek vhodný.
- jestliže máte problémy s ledvinami nebo játry. Poradte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař bude vědět, zda je pro Vás tento přípravek vhodný.

O použití fidaxomicinu v případě závažných onemocnění (např. pseudomembranózní kolitida) jsou k dispozici jen omezené údaje. Lékař Vám oznámí, zda Vaše onemocnění spadá do některé ze závažných kategorií a bude Vás informovat o tom, zda je tento léčivý přípravek pro Vás vhodný.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem s tělesnou hmotností nižší než 12,5 kg, protože u těchto dětí je požadována nižší dávka. Pro správné dávkování u těchto pacientů může být použit DIFICLIR ve formě granulí pro perorální suspenzi.

Další léčivé přípravky a DIFICLIR

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Koncentrace přípravku DIFICLIR v krvi může být vzájemně ovlivňována léčivými přípravky, které užíváte a koncentrace jiných léčivých přípravků v krvi mohou být ovlivněné užíváním přípravku DIFICLIR. Příkladem takových léčivých přípravků jsou:

- cyklosporin (léčivý přípravek používaný k potlačení imunitní reakce organismu, např. po transplantaci orgánu nebo kostní dřeně, při léčbě lupénky nebo ekzému, případně revmatoidní artritidy (zánětu kloubů) nebo nefrotického syndromu (onemocnění ledvin)
- ketokonazol (léčivý přípravek používaný k léčbě plísňových infekcí)
- erythromycin (lék používaný k léčbě infekcí ucha, nosu, krku, dolních cest dýchacích a kůže)
- klarithromycin (léčivý přípravek používaný k léčbě infekcí dolních cest dýchacích, krku a infekcí vedlejších nosních dutin, infekcí kůže a tkání a infekcí bakterií *Helicobacter pylori* spojených s vředy dvanáctníku nebo žaludku)
- verapamil (léčivý přípravek používaný k léčbě vysokého krevního tlaku nebo jako prevence atak bolestí na hrudi, případně se používá po srdečním záchvatu jako prevence proti dalšímu záchvatu)
- dronedaron a amiodaron (léčivé přípravky používané ke kontrole srdečního tepu)
- dabigatran-etexilát (léčivý přípravek používaný jako prevence proti tvorbě krevních sraženin po totální chirurgické náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu.

Neužívejte DIFICLIR v kombinaci s žádným z těchto léků, pokud lékař neurčí jinak. Pokud některý z těchto léků užíváte, poraďte se prosím se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství a kojení

V případě, že jste těhotná, neužívejte DIFICLIR, pokud lékař neurčí jinak. Je to proto, že není známo, zda fidaxomicin může poškodit Vaše dítě.

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není známo, zda fidaxomicin přechází do mateřského mléka, ale nepředpokládá se to.

Jestliže kojíte, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by DIFICLIR měl vliv na schopnost řídit motorová vozidla, obsluhovat nástroje nebo stroje.

DIFICLIR obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se DIFICLIR užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená obvyklá dávka přípravku pro pacienta s tělesnou hmotností nejméně 12,5 kg je jedna tableta (200 mg) dvakrát denně (jedna tableta po 12 hodinách) po dobu 10 dní (viz schéma níže).

Je možné, že Vám lékař předepsal alternativní dávkování. Doporučené alternativní dávkování je užívání tablety dvakrát denně od 1. do 5. dne. Neužívejte tabletu 6. den, poté užívejte tabletu jednou denně obden od 7. do 25. dne (viz také schéma 2 níže).

Schéma 1 – Obvyklé dávkování

DEN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ráno	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
večer	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

Schéma 2 – Alternativní dávkování

DEN	1	2	3	4	5					
ráno	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
večer	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
DEN	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg
DEN	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 potahované tablety

- žádná tableta

Tablety polykejte celé a zapijte je sklenicí vody. DIFICLIR můžete užívat před jídlem, během jídla nebo po jídle.

DIFICLIR ve formě granulí pro perorální suspenzi má být použit u pacientů s tělesnou hmotností menší než 12,5 kg. Tato léková forma přípravku (perorální suspenze) může být také vhodnější pro pacienty s tělesnou hmotností nad 12,5 kg; zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže jste užil(a) více přípravku DIFICLIR, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více tablet, než jste měl(a), poraďte se svým lékařem. Vezměte si s sebou balení léku, aby lékař věděl, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít DIFICLIR

Vezměte si tabletu, jakmile si vzpomenete, pokud se však neblíží čas další dávky. V takovém případě zapomenutou dávku vynechte. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) DIFICLIR užívat

Nepřestávejte užívat DIFICLIR, pokud Vám to nedoporučil lékař.

Užívejte tento lék až do ukončení léčebné kúry, dokonce i když se cítíte lépe.

Jestliže přestanete užívat tento přípravek příliš brzy, infekce se může vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mohou se vyskytnout závažné alergické reakce, včetně problémů s dýcháním (dušnost), otok obličeje nebo hrdla (angioedém), závažná vyrážka nebo urputné svědění (viz bod 2). Pokud se takové reakce vyskytnou, přestaňte DIFICLIR užívat a vyhledejte co nejdříve lékařskou pomoc svého lékaře, lékárníka nebo lékařskou pohotovost příslušné nemocnice.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob) jsou:

- zvracení

- pocit na zvracení
- zácpa.

Další možné nežádoucí účinky jsou následující:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

- snížená chuť k jídlu
- závratě, bolest hlavy
- sucho v ústech, změna chuti (dysgeuzie)
- pocit nadýmání, zvýšený odchod střevních plynů
- vyrážka, svědění (pruritus).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- otoky obličejů a hrdla (angioedém), obtížné dýchání (dyspnoe).

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

- kopřivka.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak DIFICLIR uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce nebo blistru a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Léčivé přípravky se nesmí vyhazovat do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co DIFICLIR obsahuje

- Léčivou látkou je fidaxomicinum. Jedna potahovaná tableta obsahuje fidaxomicinum 200 mg.
- Dalšími pomocnými látkami jsou:
 Jádro tablety: mikrokrytalická celulóza, předbobtnalý kukuřičný škrob, hyprolosa, butylhydroxytoluen, sodná sůl karboxymethylškrobu, magnesium-stearát.
 Potahová vrstva tablety: polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), mastek, makrogol, lecithin (sójový).

Jak DIFICLIR vypadá a co obsahuje toto balení

DIFICLIR 200 mg potahované tablety jsou tablety ve tvaru tobolky, bílé až téměř bílé barvy, s „FDX“ na jedné straně a „200“ na druhé straně.

DIFICLIR je k dispozici v následujících baleních:

- 100 × 1 potahovaná tableta v jednodávkových Al/Al perforovaných blistrech
- 20 × 1 potahovaná tableta v jednodávkových Al/Al perforovaných blistrech.

DIFICLIR je také dostupný v lékové formě granule pro perorální suspenzi.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: Informace pro uživatele

DIFICLIR 40 mg/ml granule pro perorální suspenzi fidaxomicinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je DIFICLIR a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete DIFICLIR užívat
3. Jak se DIFICLIR užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak DIFICLIR uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je DIFICLIR a k čemu se používá

DIFICLIR je antibiotikum, které obsahuje léčivou látku fidaxomicin.

Přípravek DIFICILR ve formě perorální suspenze se používá u dospělých, dospívajících a dětí od narození až do méně než 18 let k léčbě infekcí výstelky tračníku (tlustého střeva) způsobených konkrétní bakterií nazývanou *Clostridioides difficile*. Toto závažné onemocnění může vést k bolestivému, závažnému průjmu. Přípravek DIFICLIR účinkuje tak, že zabíjí bakterie, které způsobují infekci a pomáhá zmírnit s tím spojený průjem.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek DIFICLIR používat

Přípravek DIFICLIR neužívejte

- Jestliže jste alergický(á) na fidaxomicin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku DIFICLIR se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže cítíte, že byste mohl(a) mít závažnou alergickou reakci, jako je obtížné dýchání (dušnost), otok obličeje a krku, závažnou vyrážku, těžké svědění (pruritus) nebo závažnou kopřivku (urtikárii), přestaňte přípravek DIFICLIR užívat a obraťte se bezodkladně na svého lékaře, lékárníka nebo pohotovostní oddělení vaší místní nemocnice (viz bod 4).
- jestliže jste alergický(á) na makrolidy (třída antibiotik), poraďte se se svým lékařem, dříve, než začnete tento lék užívat. Váš lékař vám sdělí, zdali je tento lék pro Vás vhodný.
- jestliže máte problémy s ledvinami nebo játry. Poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat. Lékař bude vědět, zda je pro Vás tento lék vhodný.

V případě závažných onemocnění (např. pseudomembranózní kolitidy) jsou k dispozici omezené údaje o užívání fidaxomicinu. Lékař Vám oznámí, zda Vaše onemocnění spadá do některé ze závažných kategorií a bude Vás informovat o tom, zda je tento léčivý přípravek pro Vás vhodný.

Další léčivé přípravky a DIFICLIR

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Koncentrace přípravku DIFICLIR v krvi může být vzájemně ovlivňována léčivými přípravky, které užíváte a koncentrace jiných léčivých přípravků v krvi mohou být ovlivněny užíváním přípravku DIFICLIR. Příkladem takových léků jsou:

- cyklosporin (lék používaný k potlačení imunitní reakce organismu, např. po transplantaci orgánu nebo kostní dřeně, při léčbě lupénky nebo ekzému, případně revmatoidní artritidy (zánětu kloubů) nebo nefrotického syndromu (onemocnění ledvin)
- ketokonazol (lék používaný k léčbě plísňových infekcí)
- erythromycin (lék používaný k léčbě infekcí ucha, nosu, krku, dolních cest dýchacích a kůže)
- klarithromycin (lék používaný k léčbě infekcí dolních cest dýchacích, krku a infekcí vedlejších nosních dutin, infekcí kůže a tkání a infekcí bakterií *Helicobacter pylori* spojených s vředy dvanáctníku nebo žaludku)
- verapamil (lék používaný k léčbě vysokého krevního tlaku nebo jako prevence atak bolestí na hrudi, případně se používá po srdečním záchvatu jako prevence proti dalšímu záchvatu)
- dronedaron a amiodaron (léky používané ke kontrole srdečního tepu)
- dabigatran-etexilát (lék používaný jako prevence proti tvorbě krevních sraženin po totální chirurgické náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu).

Neužívejte DIFICLIR v kombinaci s žádným z těchto léků, pokud lékař neurčí jinak. Pokud některý z těchto léků užíváte, poraďte se prosím se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Těhotenství a kojení

V případě, že jste těhotná, neužívejte DIFICLIR, pokud lékař neurčí jinak. Je to proto, že není známo, zda fidaxomicin může poškodit Vaše dítě.

Pokud jste těhotná nebo se domníváte, že můžete být těhotná, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Není známo, zda fidaxomicin přechází do mateřského mléka, ale nepředpokládá se to.

Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Nepředpokládá se, že by DIFICLIR měl vliv na schopnost řídit motorová vozidla, obsluhovat nástroje nebo stroje.

DIFICLIR obsahuje natrium-benzoát (E211)

Tento léčivý přípravek obsahuje 2,5 mg natrium benzoátu (E 211) v 1 ml perorální suspenze. Natrium-benzoát (E 211) může zesílit žloutenku (zežloutnutí kůže a očí) u novorozenců (až do věku 4 týdnů).

DIFICLIR obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 5 ml suspenze, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se DIFICLIR užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Lékař Vám určí dávku dle Vaší tělesné hmotnosti.

- Doporučená obvyklá dávka pro pacienty s tělesnou hmotností alespoň 12,5 kg je 200 mg (5 ml perorální suspenze) podávaných dvakrát denně (jednou za 12 hodin) po dobu 10 dní (viz schéma 1 níže).

Je možné, že Vám lékař předepsal alternativní dávkování. Doporučené alternativní dávkování je užívání dvakrát denně od 1. do 5. dne. Neužívejte dávku 6. den, poté užívejte dávku jednou denně obden od 7. do 25. dne (viz také schéma 2 níže).

Schéma 1 – Obvyklé dávkování

DEN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
ráno	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
večer	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

Schéma 2 – Alternativní dávkování

DEN	1	2	3	4	5					
ráno	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
večer	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
DEN	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml
DEN	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 granule pro perorální suspenzi

- žádná léčba

Jiná forma tohoto léku (tablety) může být vhodnější pro dospělé a starší děti (např. dospívající); zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Doporučená dávka pro děti podle tělesné hmotnosti je následující:

Rozmezí hmotnosti pacienta	Dávka v mg (každých 12 hodin)	Objem perorální suspenze fidaxomicinu (každých 12 hodin)
≤ 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

Přípravek DIFICLIR můžete užívat před, při nebo po jídle.

Jak užívat dávku přípravku DIFICLIR pomocí perorální stříkačky

Váš lékárník nebo zdravotnický pracovník připraví perorální suspenzi přípravku DIFICLIR před tím, než vám ji předá. Pokud Vám není přípravek poskytnut ve formě suspenze, obraťte se prosím na Vašeho lékárníka nebo zdravotnického pracovníka.

Návod k použití:

Používejte perorální stříkačku a nástavec poskytnutý lékárníkem nebo zdravotnickým pracovníkem, abyste se ujistil(a), že odměřujete správné množství. Pokud Vám nebyly poskytnuty perorální stříkačka a nástavec, obraťte se prosím na Vašeho lékárníka nebo zdravotnického pracovníka.

Váš lékárník Vám poradí, jak odměřovat lék pomocí perorální stříkačky. Prohlédněte si, prosím, níže uvedené pokyny před tím, než začnete používat suspenzi přípravku DIFICLIR.

1. Vyndejte lahvičku z chladničky 15 minut před podáním.
2. Po 15 minutách 10krát jemně protřepte lahvičku a nechte lahvičku stát po dobu 1 minuty.
3. Ověřte, že je tekutina stejnorodá a bez hrudek (tj. homogenní).

4. Odejměte uzávěr a připojte nástavec na lahvičku podle pokynů Vašeho lékárníka nebo zdravotnického pracovníka.
5. Zavádějte konec perorální stříkačky do nástavce, dokud není pevně na místě.
6. Třikrát převraťte lahvičku a pak ji otočte dnem vzhůru tak, aby byla stříkačka dole.
7. Vytáhněte zpět píst perorální stříkačky, abyste z převrácené lahvičky odměřil(a) lékařem předepsané množství
8. Ponechte stříkačku na místě a otočte lahvičku svisle, abyste zajistil(a), že se píst nehýbe. Jemně vyjměte stříkačku z nástavce a potvrďte, že byla odměřena odpovídající dávka.
9. Pomalu dávkujte perorální suspenzi do úst pacienta, dokud není tekutý lék podán.
10. Pokud Vám byl poskytnut zacvakávací nástavec, ponechte nástavec v hrdle lahvičky nebo se řiďte pokyny Vašeho lékárníka nebo zdravotnického pracovníka.
11. Po podání uchovávejte zbývající suspenzi v chladničce.
12. Aby bylo možné opětovně použít perorální stříkačku, propláchněte stříkačku teplou pitnou vodou (minimálně 3krát) nebo dokud ze stříkačky nevytéká čistá voda. Vysušte co možná nejvíce vnější povrchy i vnitřní povrchy. Nechte zaschnout až do dalšího použití.

Pokud zahájíte užívání tohoto výrobku v nemocnici, Váš lékárník nebo zdravotnický pracovník Vám při propuštění poskytne suspenzi, perorální stříkačku a nástavec.

Jestliže jste užil(a) větší dávku přípravku DIFICLIR, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více perorální suspenze, než jste měl(a), poradte se svým lékařem. Vezměte si s sebou balení léku, aby lékař věděl, co jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek DIFICLIR

Užijte perorální suspenzi, jakmile si vzpomenete, pokud se však neblíží čas další dávky. V takovém případě zapomenutou dávku vynechte. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek DIFICLIR

Nepřestávejte užívat DIFICLIR, pokud Vám to nedoporučil lékař. Užívejte tento lék až do ukončení léčebné kúry, dokonce i když se cítíte lépe. Jestliže přestanete užívat tento přípravek příliš brzy, infekce se může vrátit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Mohou se vyskytnout závažné alergické reakce, včetně problémů s dýcháním (dušnost), otok obličeje nebo hrdla, závažná vyrážka nebo urputné svědění (viz bod 2). Pokud se takové reakce vyskytnou, přestaňte DIFICLIR užívat a vyhledejte co nejdříve lékařskou pomoc svého lékaře, lékárníka nebo lékařskou pohotovost příslušné nemocnice.

Nejčastějšími nežádoucími účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 osob) jsou:

- zvracení
- pocit na zvracení
- zácpa.

Další možné nežádoucí účinky jsou následující:

Méně časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 ze 100 osob)

- snížená chuť k jídlu
- závratě, bolest hlavy

- sucho v ústech, změna chuti
- pocit nadýmání, zvýšený odchod střevních plynů
- vyrážka, svědění.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- otoky obličeje a hrdla, obtížné dýchání (dyspnoe).

Další nežádoucí účinky u dětí a dospívajících

- kopřivka

Hlášení zažádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek DIFICLIR uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce nebo váčku a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Přípravek DIFICLIR dostanete jako suspenzi, kterou lze uchovávat až po dobu 27 dní. Uchovávejte suspenzi v chladničce (2°C - 8°C). Nepoužívejte suspenzi po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku lahvičky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co DIFICLIR obsahuje

- Léčivou látkou je fidaxomicinum.
- Dalšími složkami jsou: mikrokrystalická celulóza, sodná sůl karboxymethylškrobu, xanthanová klovatina, kyselina citronová, natrium-citrát, natrium-benzoát (viz bod 2), sukralosa a smíšené bobulové aroma

Jak přípravek DIFICLIR vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek DIFICLIR jsou bílé až krémově bílé granule v jantarově žluté skleněné lahvičce. Přípravek DIFICLIR dostanete od Vašeho lékárníka nebo zdravotnického pracovníka a bude vypadat jako bílá až krémově bílá suspenze.

Balení neobsahuje perorální stříkačku a nástavec pro použití s tímto přípravkem. Ty Vám budou poskytnuty Vaším lékárníkem nebo jiným zdravotním pracovníkem.

DIFICLIR je také dostupný v podobě potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Tillotts Pharma GmbH

Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Německo

Výrobce

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Německo

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na webových stránkách Evropské lékové agentury: <http://www.ema.europa.eu>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Pokyny pro rekonstituci:

1. Protřepte skleněnou lahvičku, abyste zajistil(a), že se granule volně pohybují a že nejsou slepené.
2. Odměřte 105 ml čištěné vody a nalijte jí do skleněné lahvičky. Berte na vědomí, že stabilita fidaxomicinu ve formě granulí rozpuštěných v minerální vodě, kohoutkové vodě, nebo jiných tekutinách nebyla stanovena.
3. Uzavřete skleněnou láhev a rázně protřepávejte po dobu alespoň 1 minuty.
4. Ověřte, že ve výsledné tekutině nejsou na dně lahvičky přilepené žádné zbývající granule nebo jakékoliv hrudky. Pokud zpozorujete slepené granule nebo jakékoliv hrudky, znovu rázně protřepávejte tekutinu v lahvičce po dobu alespoň 1 minuty.
5. Nechejte láhev stát po dobu 1 minuty.
6. Ověřte, že jste připravil(a) homogenní suspenzi.
7. Napište dobu použitelnosti rekonstituované suspenze na štítek lahvičky (dobu použitelnosti rekonstituované suspenze je 27 dní).
8. Před a během používání uchovávejte lahvičku při teplotě v chladničce (2°C -8°C).
9. Vyberte odpovídající perorální stříkačku a nástavec na lahvičky vhodný pro dávkování tekutého léčivého přípravku pro odměření správné dávky.

Po rekonstituci se bude suspenze (110 ml) jevit jako bílá až krémově bílá.

Zdravotnický pracovník má vybrat odpovídající komerčně dostupnou perorální stříkačku vhodnou pro dávkování tekutých léků, aby pacient nebo pečovatel mohl odměřit správnou dávku. Nástavec má být vhodný pro použití v kombinaci s vybranou perorální stříkačkou a odpovídat velikosti hrdla lahvičky, například zacvakávací nástavec na lahvičce (27 mm) nebo univerzální nástavec na lahvičky.

V případě, že léčba fidaxomicinem byla zahájena v nemocničním prostředí a pacient byl propuštěn před ukončením nemocniční léčby, má být pacientovi poskytnuta perorální suspenze a vhodná perorální stříkačka a nástavec. Pacienti nebo pečovatelé nemají připravovat perorální suspenzi doma.

Doporučená kapacita perorální stříkačky pro odměřování dávky perorální suspenze je zobrazena v níže uvedené tabulce.

Tabulka 3: Navrhovaná kapacita perorální stříkačky pro přesné dávkování

Předepsaný objem dávky	Doporučená kapacita perorální stříkačky
1 ml	1 ml perorální stříkačka
2 – 5 ml	5 ml perorální stříkačka

Pokud je to možné, má být na perorální stříkačce označen nebo zvýrazněn dílek stupnice odpovídající příčné dávce (podle tabulky dávkování v bodě 3).

Podání sondou pro enterální výživu:

V případě podání sondou pro enterální výživu má zdravotnický pracovník vybrat příčnou komerčně dostupnou sondu. Sondy pro enterální výživu vyrobené z polyvinylchloridu (PVC) a polyuretanu (PUR) se ukázaly být kompatibilní s perorální suspenzí. Doporučená velikost sondy pro enterální výživu a objem vody k propláchnutí jsou zobrazeny v níže uvedené tabulce.

Tabulka 4: Doporučená velikost sondy pro enterální výživu a objem k propláchnutí

Doporučená velikost sondy (rozměr)	Doporučený objem k propláchnutí *
4 Fr	alespoň 1 ml
5 Fr	alespoň 2 ml
6 – 7 Fr	alespoň 3 ml
8 Fr	alespoň 4 ml

* Na základě sond o rozměru 120 cm