

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

DIFICLIR 200 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg fidaksomicin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite eller elfenbenshvite, kapselformede tabletter på 14 mm med "FDX" på den ene siden og "200" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

DIFICLIR er indisert for behandlingen av *Clostridioides difficile*-infeksjoner (CDI), også kjent som *C. difficile*-assosiert diaré (CDAD) hos voksne og pediatriske pasienter med en kroppsvekt på minst 12,5 kg (se pkt. 4.2 og 5.1).

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Standard dosering

Anbefalt dose er 200 mg (én tablett) administrert to ganger om dagen (én tablett hver 12. time) i 10 dager (se pkt. 5.1).

DIFICLIR 40 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon kan brukes til voksne pasienter som har vansker med å svelge tabletter.

Utvidet pulsdosering

Fidaksomicin 200 mg tabletter administreres to ganger daglig for dag 1–5 (ingen tablett på dag 6) og deretter én gang daglig annenhver dag for dag 7–25 (se pkt. 5.1).

Hvis en dose blir glemt, skal den glemte dosen tas så snart som mulig, men hvis det snart er tid for neste dose, skal tablettene hoppes helt over.

Spesielle populasjoner

Eldre populasjon

Ingen dosejustering ansees å være nødvendig (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering ansees å være nødvendig. Siden det foreligger kun begrensede kliniske data for denne populasjonen, bør fidaksomicin brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering ansees å være nødvendig. Siden det foreligger kun begrensede kliniske data for denne populasjonen, bør fidaksomicin brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Anbefalt dose hos pediatriske pasienter som veier minst 12,5 kg er 200 mg administrert to ganger daglig (én gang hver 12. time) i 10 dager, med bruk av filmdrasjerte tabletter eller granulat til mikstur, suspensjon.

Lavere dose anbefales til pasienter med en kroppsvekt på mindre enn 12,5 kg. Se preparatomtalen for DIFICLIR 40 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon.

Administrasjonsmåte

DIFICLIR er ment for oral bruk.

Filmdrasjerte tablettenes skal administreres hele med vann.

De kan tas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet(ene) eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Det har blitt rapportert om overfølsomhetsreaksjoner, herunder alvorlig angioødem (se pkt. 4.8). Hvis det oppstår en alvorlig allergisk reaksjon under behandling med fidaksomicin, skal legemidlet seponeres og egnet tiltak igangsettes.

Noen pasienter med overfølsomhetsreaksjoner rapporterte om tidligere allergi overfor makrolider.

Fidaksomicin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent allergi overfor makrolider.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Siden det foreligger kun begrensede kliniske data, bør fidaksomicin brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller middels til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Peudomembranøs kolitt, fulminant eller livstruende CDI

Siden det foreligger kun begrensede kliniske data, bør fidaksomicin brukes med forsiktighet hos pasienter med pseudomembranøs kolitt eller fulminant eller livstruende CDI.

Samtidig administrering av potente P-glykoprotein-hemmere

Samtidig administrering av potente P-glykoprotein-hemmere som cyklosporin, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, verapamil, dronedaron og amiodaron anbefales ikke (se pkt. 4.5 og 5.2). Det bør utvises forsiktighet dersom fidaksomicin administreres samtidig med potente P-glykoprotein-hemmere.

Pediatrisk populasjon

Kun én pediatrik pasient under 6 måneder har vært eksponert for fidaksomicin i kliniske studier. Fidaksomicin skal derfor brukes med forsiktighet hos pasienter under 6 måneder.

Testing for *C. difficile* kolonisering eller toksin er ikke anbefalt hos barn under ett år på grunn av høy grad av asymptomatisk kolonisering med mindre alvorlig diaré er til stede hos spedbarn med risikofaktorer for stasis som Hirschsprung sykdom, operert anal atresi eller andre alvorlige motilitetslidelser. Alternative etiologier bør alltid søkes og *C. difficile* enterokolitt bevises.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av P-gp-hemmere på fidaksomicin

Fidaksomicin er et substrat av P-gp. Samtidig administrering av enkle doser av P-gp-hemmeren cyklosporin A og fidaksomicin hos friske frivillige forsøkspersoner førte henholdsvis til fire og to ganger økning av fidaksomicin C_{max} og AUC, og henholdsvis til 9,5 og 4 ganger økning av C_{max} og AUC av hovedmetabolitten OP-1118. Siden den kliniske relevansen av denne økningen i eksponering er uklar, anbefales ikke samtidig administrering av potente P-gp-hemmere, som for eksempel cyklosporin, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, verapamil, dronedaron og amiodaron (se pkt. 4.4 og 5.2).

Effekt av fidaksomicin på P-gp-substrater

Fidaksomicin kan være en mild til moderat hemmer av intestinalt P-gp. Fidaksomicin (200 mg to ganger daglig) førte til en liten, men ikke klinisk relevant økning i eksponeringen for digoksin. En større effekt på P-gp-substrater med lavere biotilgjengelighet (som f.eks. dabigatran eteksilat), som er mer følsomme overfor P-gp-hemming, kan imidlertid ikke utelukkes.

Effekt av fidaksomicin på andre transportører

Fidaksomicin har ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen av rosuvastatin, som er et substrat for transportørene OATP2B1 og BCRP. Samtidig administrasjon av 200 mg fidaksomicin to ganger daglig og én enkeltdose på 10 mg rosuvastatin til friske personer hadde ingen klinisk signifikant effekt på AUC_{inf} for rosuvastatin.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data tilgjengelig på bruk av fidaksomicin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på reproduksjonstoksisitet. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av fidaksomicin under graviditet.

Amming

Det er ukjent om fidaksomicin og dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponering av fidaksomicin er lav hos ammende mødre, men en risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med fidaksomicin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Fidaksomicin hadde ingen effekt på fertilitet da det ble undersøkt hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

DIFICLIR har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er oppkast (1,2 %), kvalme (2,7 %) og forstoppelse (1,2 %).

Tabell over bivirkninger

Tabell 1 viser bivirkninger forbundet med administrasjon av fidaksomicin to ganger daglig ved behandling av *C. difficile*-infeksjon, rapportert hos minst to pasienter, presentert etter organklasser.

Frekvensen for bivirkninger er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensklasse presenteres bivirkningene i en rekkefølge med avtakende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger

MedDRA organklasse- system	Vanlige	Mindre vanlige	Frekvens ikke kjent
Forstyrrelser i immun-systemet		hudutslett, pruritus	overfølsomhets- reaksjoner (angioødem, dyspné)
Stoffskifte- og ernæringsbetinge- de sykdommer		tap av matlyst	
Nevrologiske sykdommer		svimmelhet, hodepine, dysgeusi	
Gastrointestinale sykdommer	kvalme, oppkast, forstoppelse	abdominal distensjon, luft i magen, tørr munn	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Akutte overfølsomhetsreaksjoner, som angioødem og dyspné, har blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av fidaksomicin har blitt evaluert hos 136 pasienter fra fødsel til under 18 år. Bivirkningenes frekvens, type og alvorlighetsgrad forventes å være de samme som hos voksne. I tillegg til bivirkningene som er vist i tabell 1, ble det rapportert to tilfeller av urticaria.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det har ikke blitt rapportert om bivirkninger ved akutt overdose under kliniske studier eller i data etter markedsføring. Potensialet for bivirkninger kan imidlertid ikke utelukkes, og generelle støttende tiltak anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: legemidler mot diaré, intestinale antiinflammatoriske/antiinfeksiøse legemidler, antibiotika, ATC-kode: A07AA12

Virkningsmekanisme

Fidaksomicin er et antibiotikum som hører til den makrosykliske klassen av antibakterielle midler. Fidaksomicin er bakteriedrepende og hemmer RNA-syntese ved bakteriell RNA-polymerase. Det forstyrrer RNA-polymerase på et annet sted enn tilfellet er med rifamyciner. Hemming av Clostridial RNA-polymerasen inntreffer ved en konsentrasjon som er 20 ganger lavere enn for *E. coli*-enzymet (1 µM sammenlignet med 20 µM), noe som delvis forklarer den signifikante spesifisiteten til fidaksomicin-aktivitet. Fidaksomicin har vist seg å hemme *C. difficile*-sporedannelse *in vitro*.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske (FK/FD) forhold

Fidaksomicin er et lokalt virkende legemiddel. Som et topisk legemiddel, kan ikke systemiske FK/FD-forhold fastslås. *In vitro*-data viser imidlertid at fidaksomicin har tidsavhengig bakteriedrepende virkning, og de tyder på at tiden over MIC (minste hemmende konsentrasjon) kan være faktoren som best forutsier den kliniske effekten.

Breakpoint

Fidaksomicin er et lokalt virkende legemiddel som ikke kan brukes til å behandle systemiske infeksjoner. Det er derfor ikke relevant å fastslå klinisk breakpoint. Den epidemiologiske avskjæringsverdien for fidaksomicin og *C. difficile*, som skiller villtype-populasjonen fra isolater med ervervede resistenstrekk, er $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobielt spektrum

Fidaksomicin er et smalspektret antimikrobielt legemiddel med bakteriedrepende virkning mot *C. difficile*. Fidaksomicin har en MIC₉₀ på 0,25 mg/l mot *C. difficile*, og dets hovedmetabolitt, OP-1118, har en MIC₉₀ på 8 mg/l. Gramnegative organismer er ikke påvirket av fidaksomicin.

Effekt på tarmflora

Studier har vist at behandling med fidaksomicin ikke påvirket *Bacteroides*-konsentrasjoner eller andre viktige mikroorganismer i CDI-pasienters avføring.

Resistensmekanismer

Det er ingen kjente overførbare elementer som gir resistens mot fidaksomicin. Man har heller ikke oppdaget noen kryssresistens med noen andre antibiotikaklasser, inkludert betalaktamer, makrolider, metronidazol, quinoloner, rifampin og vankomycin. Spesifikke mutasjoner av RNA-polymerase er forbundet med redusert følsomhet for fidaksomicin.

Klinisk effekt hos voksne

Effekten av fidaksomicin ble undersøkt i to, randomiserte, dobbeltblinde fase III-studier (studie 003 og 004). Fidaksomicin ble sammenlignet med vankomycin administrert oralt. Primært endepunkt var kliniske helbredelse vurdert etter 12 dager.

Begge studiene viste at fidaksomicin var ikke-underlegen sammenlignet med vankomycin (se tabell 2).

Tabell 2: Kombinerte resultater fra studie 003 og 004

Per protokoll (PP)	Fidaksomicin (200 mg bid i 10 dager)	Vankomycin (125 mg qid i 10 dager)	95 % konfidens- intervall*
Klinisk helbredelse	91,9 % (442/481 pasienter)	90,2 % (467/518 pasienter)	(-1,8; 5,3)
modifisert Intent-to-Treat (mITT)	Fidaksomicin (200 mg bid)	Vankomycin (125 mg qid)	95 % konfidens- intervall
Klinisk helbredelse	87,9 % (474/539 pasienter)	86,2 % (488/566 pasienter)	(-2,3; 5,7)

*for behandlingsforskjell

Tilbakefallsraten i løpet av de første 30 dagene etter behandling ble vurdert som et sekundært endepunkt. Tilbakefallsraten (inkludert forverringsperioder) var signifikant lavere med fidaksomicin (14,1 % versus 26,0 % med et 95 % KI på [-16,8 %, -6,8 %]). Disse studiene ble imidlertid ikke opprinnelig utformet for å påvise forebygging av ny infeksjon med en ny stamme.

Beskrivelse av pasientpopulasjonen i de pivotale kliniske studiene hos voksne

I de to pivotale kliniske studiene av pasienter med CDI var 47,9 % (479/999) av pasientene (per protokoll-populasjon) ≥ 65 år, og 27,5 % (275/999) av pasientene ble samtidig behandlet med antibiotika i studieperioden. 24 % av pasientene oppfylte ved baseline minst ett av de følgende tre kriteriene for gradering av alvorlighetsgrad: kroppstemperatur $> 38,5$ °C, leukocyt-tall $> 15\,000$ eller kreatininverdi $\geq 1,5$ mg/dl. Pasienter med fulminant kolitt og pasienter med flere episoder (definert som mer enn én tidligere episode i løpet av de foregående 3 månedene) av CDI ble utelukket fra studiene.

Studie med utvidet pulsdosering av fidaksomicin (EXTEND)

EXTEND var en randomisert, åpen studie som sammenlignet utvidet pulsdosering av fidaksomicin med vankomycin administrert oralt. Det primære endepunktet var vedvarende klinisk helbredelse i 30 dager etter behandlingsslutt (dag 55 for fidaksomicin, dag 40 for vankomycin). Vedvarende klinisk helbredelse 30 dager etter behandlingsslutt var signifikant høyere for fidaksomicin sammenlignet med vankomycin (se tabell 3).

Tabell 2: Resultater av EXTEND-studien

modifisert Intent-to-Treat (mITT)	Fidaksomicin (200 mg bid i 5 dager, deretter 200 mg annenhver dag)	Vankomycin (125 mg qid i 10 dager)	95 % konfidens-intervall*
Klinisk helbredelse 30 dager etter behandlingsslutt	70,1 % (124/177 pasienter)	59,2 % (106/179 pasienter)	(1,0 – 20,7)

*for behandlingsforskjell

Beskrivelse av pasientpopulasjonen i studie med utvidet pulsdosering av fidaksomicin

Studien ble utført med voksne i alderen 60 år og eldre. Median alder for deltakerne var 75 år. 72 % (257/356) fikk andre antibiotika innen de neste 90 dagene. 36,5 % hadde en alvorlig infeksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av fidaksomicin hos pediatriske pasienter fra fødsel til under 18 år ble undersøkt i en multisenter, undersøkerblindet, randomisert parallellgruppestudie der 148 pasienter ble randomisert til enten fidaksomicin eller vankomycin i forholdet 2:1. Til sammen ble henholdsvis 30, 49, 40 og 29 pasienter randomisert til aldersgruppene fødsel til < 2 år, 2 til < 6 år, 6 til < 12 år og 12 til < 18 år. Bekreftet klinisk respons 2 dager etter avsluttet behandling var lik mellom fidaksomicin- og vankomycin-gruppen (77,6 % vs. 70,5 % med en poengdifferanse på 7,5 % og 95 % KI for differansen på [-7,4 %, 23,9 %]). Residivraten 30 dager etter avsluttet behandling var numerisk lavere med fidaksomicin (11,8 % vs 29,0 %), men rate-differansen er ikke statistisk signifikant (poengdifferanse - 15,8 % og 95 % KI for differansen på [-34,5 %, 0,5 %]). Begge behandlingene hadde lik sikkerhetsprofil.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten hos mennesker er ukjent. Hos friske voksne er C_{max} ca. 9,88 ng/ml og AUC_{0-t} er 69,5 ng x t/ml etter administrasjon av 200 mg fidaksomicin, med en T_{max} på 1,75 timer. Hos CDI-pasienter pleier gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon for fidaksomicin og dets hovedmetabolitt OP-1118 å være to til seks ganger høyere enn hos friske voksne. Det var svært begrenset oppsamling av fidaksomicin eller OP-1118 i plasma etter administrasjon av 200 mg fidaksomicin hver 12. time i 10 dager.

C_{max} for fidaksomicin og OP-1118 i plasma var 22 % og 33 % lavere etter et måltid med høyt fettinnhold sammenlignet med fasting, men graden av eksponering (AUC_{0-t}) var tilsvarende.

Fidaksomicin og metabolitten OP-1118 er substrater av P-gp.

In vitro-studier har vist at fidaksomicin og metabolitten OP-1118 er hemmere av transportørene BCRP, MRP2 og OATP2B1, men ble ikke funnet å være substrater. Ved klinisk bruk har fidaksomicin ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen av rosuvastatin, som er et substrat for transportørene OATP2B1 og BCRP (se pkt. 4.5). Den kliniske relevansen av MRP2-hemming er ennå ikke kjent.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet hos mennesker er ukjent, på grunn av den svært begrensede absorpsjonen av fidaksomicin.

Biotransformasjon

Ingen utførlig analyse av metabolittene i plasma har blitt utført, på grunn av den lave systemiske absorpsjonen av fidaksomicin. En hovedmetabolitt, OP-1118, dannes ved hydrolyse av isobutyrylesteren. *In vitro* metabolismestudier viste at dannelsen av OP-1118 ikke er avhengig av CYP450-enzymene. Denne metabolitten viser også antimikrobiell virkning (se pkt. 5.1).

Fidaksomicin induserer eller hemmer ikke CYP450-enzymene *in vitro*.

Eliminasjon

Etter en enkeltdose på 200 mg fidaksomicin, var størsteparten av den administrerte dosen (over 92 %) gjenvunnet i avføringen som fidaksomicin eller dets metabolitt OP-1118 (66 %).

Hovedelimineringsveiene for systemisk tilgjengelig fidaksomicin har ikke blitt karakterisert.

Eliminering via urin er ubetydelig (<1 %). Kun svært lave nivåer av OP-1118 og ingen fidaksomicin var påviselig i urin hos mennesker. Halveringstiden for fidaksomicin er ca. 8–10 t.

Spesielle pasientpopulasjoner

Eldre

Plasmakonsentrasjonene synes å være høyere hos eldre (alder ≥ 65 år). Nivået av fidaxomicin og OP-1118 var rundt 2 ganger høyere hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med pasienter < 65 år. Denne forskjellen vurderes ikke som klinisk relevant.

Pediatrisk populasjon

Etter administrering av filmdrasjerte tabletter var gjennomsnittlig (SD) plasmanivå hos pediatriske pasienter fra 6 til under 18 år henholdsvis 48,53 (69,85) ng/ml og 143,63 (286,31) ng/ml for fidaxomicin og hovedmetabolitten OP-1118, 1 til 5 timer etter dosering.

Inflammatorisk tarmsykdom

Data fra en åpen enarmet studie av voksne CDI-pasienter med samtidig inflammatorisk tarmsykdom (IBD) viste ingen store forskjeller i plasmakonsentrasjonen for fidaxomicin eller dets hovedmetabolitt OP-1118 hos pasienter med IBD sammenlignet med pasienter uten IBD i andre studier. De maksimale plasmanivåene for fidaxomicin og OP-1118 hos CDI-pasienter med samtidig IBD lå innenfor grenseverdiene som ble funnet hos CDI-pasienter uten IBD.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data fra voksne pasienter med en sykehistorie med aktiv kronisk levercirrhose i fase 3-studier viste at median plasmakonsentrasjon av fidaxomicin og OP-1118 kan være rundt henholdsvis 2 og 3 ganger høyere enn hos pasienter som ikke har cirrhose.

Nedsatt nyrefunksjon

Begrensede data fra voksne pasienter indikerer at det ikke finnes noen stor forskjell i plasmakonsentrasjonen av fidaxomicin eller OP-1118 hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min) og pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance ≥ 50 ml/min).

Kjønn, vekt og rase

Begrensede data indikerer at kjønn, vekt og rase ikke har noen stor effekt på plasmakonsentrasjonen av fidaxomicin eller OP-1118.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksitet.

Reproduksjonsparametre og fertilitetsparametre viste ingen statistisk signifikante forskjeller hos rotter som ble behandlet med fidaxomicin med doser på opptil 6,3 mg/kg/dag (intravenøst).

Det ble ikke observert noen målorganer for toksisitet hos unge dyr, og i prekliniske studier er det ikke observert noen potensielle risikoer som kan være relevante for pediatriske pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjernen:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Stivelse (mais), pregelatinisert
Hydroksypropylcellulose
Butylhydroksytoluen
Natriumstivelseglykolat
Magnesiumstearat

Drasjering:

Polyvinylalkohol
Titandioksid (E171)
Talkum
Polyetylenglykol
Lecitin (soya)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

100 x 1 filmdrasjert tablett i aluminium/aluminium perforerte enkeltdoseblistre.
20 x 1 filmdrasjert tablett i aluminium/aluminium perforerte enkeltdoseblistre.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfeld
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/733/003-004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05 desember 2011
Dato for siste fornyelse: 22 august 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

DIFICLIR 40 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, suspensjon inneholder 40 mg fidaksomicin etter rekonstituering med vann.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat til mikstur, suspensjon.

Hvitt til gulhvitt granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

DIFICLIR granulat til mikstur, suspensjon er indisert for behandlingen av *Clostridioides difficile*-infeksjoner (CDI), også kjent som *C. difficile*-assosiert diaré (CDAD) hos voksne og pediatriske pasienter fra fødsel til < 18 år (se pkt. 4.2 og 5.1).

Det skal tas hensyn til offisielle retningslinjer for korrekt bruk av antibakterielle midler.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Anbefalt dose er 200 mg (5 ml) administrert to ganger daglig (en gang hver 12. time) i 10 dager.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering ansees å være nødvendig. Siden det foreligger kun begrensede kliniske data for denne populasjonen, bør fidaksomicin brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering ansees å være nødvendig. Siden det foreligger kun begrensede kliniske data for denne populasjonen, bør fidaksomicin brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

For hensiktsmessig dosering til den pediatriske populasjonen kan det benyttes granulat til mikstur, suspensjon eller filmdrasjerte tabletter.

Anbefalt dose til pediatriske pasienter som veier minst 12,5 kg er 200 mg (5 ml mikstur, suspensjon) administrert to ganger daglig (én gang hver 12. time) i 10 dager.

Tabellen nedenfor viser anbefalt dose av mikstur, suspensjon til pediatriske pasienter, etter kroppsvekt, som skal administreres to ganger daglig (én gang hver 12. time) i 10 dager.

Tabell 3: Doseringsanvisning for mikstur, suspensjon

Pasientens vektkategori	Mg per dose (hver 12. time)	Volum av fidaksomicin mikstur, suspensjon (hver 12. time)
< 4,0 kg	40 mg	1 ml
4,0 – < 7,0 kg	80 mg	2 ml
7,0 – < 9,0 kg	120 mg	3 ml
9,0 – < 12,5 kg	160 mg	4 ml
≥ 12,5 kg	200 mg	5 ml

Administrasjonsmåte

DIFICLIR er ment for oral bruk (ved svelging eller ved behov via en enteral sonde med sprøyte). Granulat til mikstur, suspensjon kan tas med eller uten mat.

Se pkt. 6.6 vedrørende instruksjoner om rekonstituering av legemidlet før administrasjon samt administrasjon via enteral sonde.

Instruksjoner for bruk av mikstur, suspensjon:

Ta flasken ut av kjøleskapet 15 minutter før administrasjon og rist den forsiktig ca. 10 ganger. Etter at mikstur, suspensjon er rekonstituert, skal den kun administreres med oralsprøyten og adapteren som utleveres av helsepersonell. Flasken skal oppbevares i kjøleskap etter hver gangs bruk.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Overfølsomhetsreaksjoner

Det har blitt rapportert om overfølsomhetsreaksjoner, herunder alvorlig angioødem (se pkt. 4.8). Hvis det oppstår en alvorlig allergisk reaksjon under behandling med fidaksomicin, skal legemidlet seponeres og egnet tiltak igangsettes.

Noen pasienter med overfølsomhetsreaksjoner rapporterte om tidligere allergi overfor makrolider. Fidaksomicin bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kjent allergi overfor makrolider.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Siden det foreligger kun begrensede kliniske data, bør fidaksomicin brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller middels til alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Peudomembranøs kolitt, fulminant eller livstruende CDI

Siden det foreligger kun begrensede kliniske data, bør fidaksomicin brukes med forsiktighet hos pasienter med pseudomembranøs kolitt eller fulminant eller livstruende CDI.

Samtidig administrering av potente P-glykoprotein-hemmere

Samtidig administrering av potente P-glykoprotein-hemmere som cyklosporin, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, verapamil, dronedaron og amiodaron anbefales ikke (se pkt. 4.5 og 5.2).

Det bør utvises forsiktighet dersom fidaksomicin administreres samtidig med potente P-glykoprotein-hemmere.

DIFICLIR inneholder natrium

DIFICLIR inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per 5 ml suspensjon, det vil si så godt som "natriumfritt".

Pediatrisk populasjon

Kun én pediatrisk pasient under 6 måneder og ingen pasienter med kroppsvekt under 4 kg har vært eksponert for fidaksomicin i kliniske studier. Fidaksomicin skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene.

Testing for *C. difficile* kolonisering eller toksin er ikke anbefalt hos barn under ett år på grunn av høy grad av asymptomatisk kolonisering med mindre alvorlig diaré er til stede hos spedbarn med risikofaktorer for stasis som Hirschsprung sykdom, operert anal atresi eller andre alvorlige motilitetslidelser. Alternative etiologier bør alltid søkes og *C. difficile* enterokolitt bevises.

Innhold av natriumbenzoat

Dette legemidlet inneholder 2,5 mg natriumbenzoat (E 211) per ml mikstur, suspensjon. Natriumbenzoat (E 211) kan øke gulsott hos nyfødte (opptil 4 uker gamle).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av P-gp-hemmere på fidaksomicin

Fidaksomicin er et substrat av P-gp. Samtidig administrering av enkle doser av P-gp-hemmeren cyklosporin A og fidaksomicin hos friske frivillige forsøkspersoner førte henholdsvis til fire og to ganger økning av fidaksomicin C_{max} og AUC, og henholdsvis til 9,5 og 4 ganger økning av C_{max} og AUC av hovedmetabolitten OP-1118. Siden den kliniske relevansen av denne økningen i eksponering er uklar, anbefales ikke samtidig administrering av potente P-gp-hemmere, som for eksempel cyklosporin, ketokonazol, erytromycin, klaritromycin, verapamil, dronedaron og amiodaron (se pkt. 4.4 og 5.2).

Effekt av fidaksomicin på P-gp-substrater

Fidaksomicin kan være en mild til moderat hemmer av intestinalt P-gp. Fidaksomicin (200 mg to ganger daglig) førte til en liten, men ikke klinisk relevant økning i eksponeringen for digoksin. En større effekt på P-gp-substrater med lavere biotilgjengelighet (som f.eks. dabigatran eteksilat), som er mer følsomme overfor P-gp-hemming, kan imidlertid ikke utelukkes.

Effekt av fidaksomicin på andre transportører

Fidaksomicin har ingen klinisk signifikant effekt på eksponeringen av rosuvastatin, som er et substrat for transportørene OATP2B1 og BCRP. Samtidig administrasjon av 200 mg fidaksomicin to ganger daglig og én enkeltdose på 10 mg rosuvastatin til friske personer hadde ingen klinisk signifikant effekt på AUC_{inf} for rosuvastatin.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data tilgjengelig på bruk av fidaksomicin hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på reproduksjonstoksisitet. Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av fidaksomicin under graviditet.

Amming

Det er ukjent om fidaksomicin og dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponering av fidaksomicin er lav hos ammende mødre, men en risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med fidaksomicin skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Fidaksomicin hadde ingen effekt på fertilitet da det ble undersøkt hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

DIFICLIR har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene er oppkast (1,2 %), kvalme (2,7 %) og forstoppelse (1,2 %).

Tabell over bivirkninger

Tabell 2 viser bivirkninger forbundet med administrasjon av fidaksomicin to ganger daglig ved behandling av *C. difficile*-infeksjon, rapportert hos minst to pasienter, presentert etter organklasser.

Frekvensen for bivirkninger er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innen hver frekvensklasse presenteres bivirkningene i en rekkefølge med avtakende alvorlighetsgrad.

Tabell 2: Bivirkninger

MedDRA organklasse- system	Vanlige	Mindre vanlige	Frekvens ikke kjent
Forstyrrelser i immun-systemet		hudutslett, pruritus	overfølsomhets- reaksjoner (angioødem, dyspné)
Stoffskifte- og ernæringsbetinge de sykdommer		tap av matlyst	
Nevrologiske sykdommer		svimmelhet, hodepine, dysgeusi	
Gastrointestinale sykdommer	kvalme, oppkast, forstoppelse	abdominal distensjon, luft i magen, tørr munn	

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Akutte overfølsomhetsreaksjoner, som angioødem og dyspné, har blitt rapportert etter markedsføring (se pkt. 4.3 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av fidaksomicin har blitt evaluert hos 136 pasienter fra fødsel til under 18 år. Bivirkningenes frekvens, type og alvorlighetsgrad forventes å være de samme som hos voksne. I tillegg til bivirkningene som er vist i tabell 2, ble det rapportert to tilfeller av urticaria.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det har ikke blitt rapportert om bivirkninger ved akutt overdose under kliniske studier eller i data etter markedsføring. Potensialet for bivirkninger kan imidlertid ikke utelukkes, og generelle støttende tiltak anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: legemidler mot diaré, intestinale antiinflammatoriske/antiinfeksiøse legemidler, antibiotika, ATC-kode: A07AA12

Virkningsmekanisme

Fidaksomicin er et antibiotikum som hører til den makrosykliske klassen av antibakterielle midler. Fidaksomicin er bakteriedrepende og hemmer RNA-syntese ved bakteriell RNA-polymerase. Det forstyrrer RNA-polymerase på et annet sted enn tilfellet er med rifamyciner. Hemming av Clostridial RNA-polymerasen inntreffer ved en konsentrasjon som er 20 ganger lavere enn for *E. coli*-enzymet (1 µM sammenlignet med 20 µM), noe som delvis forklarer den signifikante spesifisiteten til fidaksomicin-aktivitet. Fidaksomicin har vist seg å hemme *C. difficile*-sporedannelse *in vitro*.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske (FK/FD) forhold

Fidaksomicin er et lokalt virkende legemiddel. Som et topisk legemiddel, kan ikke systemiske FK/FD-forhold fastslås. *In vitro*-data viser imidlertid at fidaksomicin har tidsavhengig bakteriedrepende virkning, og de tyder på at tiden over MIC (minste hemmende konsentrasjon) kan være faktoren som best forutsier den kliniske effekten.

Breakpoint

Fidaksomicin er et lokalt virkende legemiddel som ikke kan brukes til å behandle systemiske infeksjoner. Det er derfor ikke relevant å fastslå klinisk breakpoint. Den epidemiologiske avskjæringsverdien for fidaksomicin og *C. difficile*, som skiller villtype-populasjonen fra isolater med ervervede resistenstrekk, er $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobielt spektrum

Fidaksomicin er et smalspektret antimikrobielt legemiddel med bakteriedrepende virkning mot *C. difficile*. Fidaksomicin har en MIC₉₀ på 0,25 mg/l mot *C. difficile*, og dets hovedmetabolitt, OP-1118, har en MIC₉₀ på 8 mg/l. Gramnegative organismer er ikke påvirket av fidaksomicin.

Effekt på tarmflora

Studier har vist at behandling med fidaksomicin ikke påvirket *Bacteroides*-konsentrasjoner eller andre viktige mikroorganismer i CDI-pasienters avføring.

Resistensmekanismer

Det er ingen kjente overførbare elementer som gir resistens mot fidaksomicin. Man har heller ikke oppdaget noen kryssresistens med noen andre antibiotikaklasser, inkludert betalaktamer, makrolider, metronidazol, quinoloner, rifampin og vankomycin. Spesifikke mutasjoner av RNA-polymerase er forbundet med redusert følsomhet for fidaksomicin.

Klinisk effekt hos voksne

I de pivotale kliniske studiene hos voksne pasienter som benyttet tablettformuleringen, ble tilbakefallsraten i løpet av de første 30 dagene etter behandling vurdert som et sekundært slutt punkt. Tilbakefallsraten (inkludert forverringsperioder) var signifikant lavere med fidaksomicin (14,1 % versus 26,0 % med et 95 % KI på [-16,8 %, -6,8 %]). Disse studiene ble imidlertid ikke opprinnelig utformet for å påvise forebygging av ny infeksjon med en ny stamme.

Beskrivelse av pasientpopulasjonen i de kliniske studiene hos voksne

I de to pivotale kliniske studiene av pasienter med CDI var 47,9 % (479/999) av pasientene (per protokoll-populasjon) ≥ 65 år, og 27,5 % (275/999) av pasientene ble samtidig behandlet med antibiotika i studieperioden. 24 % av pasientene oppfylte ved baseline minst ett av de følgende tre kriteriene for gradering av alvorlighetsgrad: kroppstemperatur $> 38,5$ °C, leukocytt-tall $> 15\,000$ eller kreatininverdi $\geq 1,5$ mg/dl. Pasienter med fulminant kolitt og pasienter med flere episoder (definert som mer enn én tidligere episode i løpet av de foregående 3 månedene) av CDI ble utelukket fra studiene.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av fidaksomicin hos pediatriske pasienter fra fødsel til under 18 år ble undersøkt i en multisenter, undersøkerblindet, randomisert parallellgruppestudie der 148 pasienter ble randomisert til enten fidaksomicin eller vankomycin i forholdet 2:1. Til sammen ble henholdsvis 30, 49, 40 og 29 pasienter randomisert til aldersgruppene fødsel til < 2 år, 2 til < 6 år, 6 til < 12 år og 12 til < 18 år. Bekreftet klinisk respons 2 dager etter avsluttet behandling var lik mellom fidaksomicin- og vankomycin-gruppen (77,6 % vs. 70,5 % med en poengdifferanse på 7,5 % og 95 % KI for differansen på [-7,4 %, 23,9 %]). Residivraten 30 dager etter avsluttet behandling var numerisk lavere med fidaksomicin (11,8 % vs. 29,0 %), men rate-differansen er ikke statistisk signifikant (poengdifferanse - 15,8 % og 95 % KI for differansen på [-34,5 %, 0,5 %]). Begge behandlingene hadde lik sikkerhetsprofil.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Biotilgjengeligheten hos mennesker er ukjent. Etter administrasjon av fidaksomicin filmdrasjerte tabletter hos friske voksne, er $C_{\max}$ ca. 9,88 ng/ml og AUC_{0-t} er 69,5 ng x t/ml etter administrasjon av 200 mg fidaksomicin, med en $T_{\max}$ på 1,75 timer. Hos CDI-pasienter pleier gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon for fidaksomicin og dets hovedmetabolitt OP-1118 å være to til seks ganger høyere enn hos friske voksne. Det var svært begrenset oppsamling av fidaksomicin eller OP-1118 i plasma etter administrasjon av 200 mg fidaksomicin hver 12. time i 10 dager.

$C_{\max}$ for fidaksomicin og OP-1118 i plasma var 22 % og 33 % lavere etter et måltid med høyt fettinnhold sammenlignet med fasting, men graden av eksponering (AUC_{0-t}) var tilsvarende.

Fidaksomicin og metabolitten OP-1118 er substrater av P-gp.

In vitro-studier har vist at fidaksomicin og metabolitten OP-1118 er hemmere av transportørene BCRP, MRP2 og OATP2B1, men ble ikke funnet å være substrater. Ved klinisk bruk har fidaksomicin ingen klinisk relevant effekt på eksponeringen av rosuvastatin, som er et substrat for transportørene OATP2B1 og BCRP (se pkt. 4.5). Den kliniske relevansen av MRP2-hemming er ennå ikke kjent.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet hos mennesker er ukjent, på grunn av den svært begrensede absorpsjonen av fidaksomicin.

Biotransformasjon

Ingen utførlig analyse av metabolittene i plasma har blitt utført på grunn av den lave systemiske absorpsjonen av fidaksomicin. En hovedmetabolitt, OP-1118, dannes ved hydrolyse av isobutyrylesteren. *In vitro* metabolismestudier viste at dannelsen av OP-1118 ikke er avhengig av CYP450-enzymene. Denne metabolitten viser også antimikrobiell virkning (se pkt. 5.1).

Fidaksomicin induserer eller hemmer ikke CYP450-enzymene *in vitro*.

Eliminasjon

Etter en enkeltdose på 200 mg fidaksomicin, var størsteparten av den administrerte dosen (over 92 %) gjenvunnet i avføringen som fidaksomicin eller dets metabolitt OP-1118 (66 %).

Hovedelimineringsveiene for systemisk tilgjengelig fidaksomicin har ikke blitt karakterisert.

Eliminering via urin er ubetydelig (<1 %). Kun svært lave nivåer av OP-1118 og ingen fidaksomicin var påviselig i urin hos mennesker. Halveringstiden for fidaksomicin er ca. 8–10 t.

Spesielle pasientpopulasjoner

Pediatrisk populasjon

Etter administrasjon av mikstur, suspensjon, var gjennomsnittlig (SD) plasmanivå hos pediatriske pasienter fra fødsel til under 18 år henholdsvis 34,60 (57,79) ng/ml og 102,38 (245,19) ng/ml for fidaksomicin og hovedmetabolitten OP-1118, 1 til 5 timer etter dosering.

Eldre

Plasmakonsentrasjonene synes å være høyere hos eldre (alder ≥ 65 år). Nivået av fidaxomicin og OP-1118 var rundt 2 ganger høyere hos pasienter ≥ 65 år sammenlignet med pasienter < 65 år. Denne forskjellen vurderes ikke som klinisk relevant.

Inflammatorisk tarmsykdom

Data fra en åpen enarmet studie av voksne CDI-pasienter med samtidig inflammatorisk tarmsykdom (IBD) ved bruk av tablettformuleringen viste ingen store forskjeller i plasmakonsentrasjonen for fidaksomicin eller dets hovedmetabolitt OP-1118 hos pasienter med IBD sammenlignet med pasienter uten IBD i andre studier. De maksimale plasmanivåene for fidaksomicin og OP-1118 hos CDI-pasienter med samtidig IBD lå innenfor grenseverdiene som ble funnet hos CDI-pasienter uten IBD.

Nedsatt leverfunksjon

Begrensede data fra voksne pasienter med en sykehistorie med aktiv kronisk levercirrhose ved bruk av tablettformuleringen i fase 3-studier viste at median plasmakonsentrasjon av fidaksomicin og OP-1118 kan være rundt henholdsvis 2 og 3 ganger høyere enn hos pasienter som ikke har cirrhose.

Nedsatt nyrefunksjon

Begrensede data fra voksne pasienter ved bruk av tablettformuleringen indikerer at det ikke finnes noen stor forskjell i plasmakonsentrasjonen av fidaksomicin eller OP-1118 hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min) og pasienter med normal nyrefunksjon (kreatininclearance $\geq$ 50 ml/min).

Kjønn, vekt og rase

Begrensede data indikerer at kjønn, vekt og rase ikke har noen stor effekt på plasmakonsentrasjonen av fidaksomicin eller OP-1118.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og reproduksjonstoksitet.

Reproduksjonsparametre og fertilitetsparametre viste ingen statistisk signifikante forskjeller hos rotter som ble behandlet med fidaksomicin med doser på opptil 6,3 mg/kg/dag (intravenøst).

Det ble ikke observert noen målorganer for toksisitet hos unge dyr, og i prekliniske studier er det ikke observert noen potensielle risikoer som kan være relevante for pediatriske pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Natriumstivelseglykolat
Xantangummi
Sitronsyre
Natriumsitrat
Natriumbenzoat (E211)
Sukralose
Smak av blandede bær

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Rekonstituert suspensjon er stabil i 12 dager i kjøleskap (2 °C–8 °C).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Se pkt. 6.3 når det gjelder oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gulbrun glassflaske med barnesikret kork i polypropylen i aluminiumspose, som inneholder 7,7 g granulater til mikstur, suspensjon.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

DIFICLIR granulat til mikstur, suspensjon skal rekonstitueres av farmasøyt eller annet helsepersonell før det gis til pasienten. Pasienter eller omsorgspersoner skal ikke tilberede miksturen hjemme.

Instruksjoner for rekonstituering:

1. Rist glassflasken for å sikre at granulatet beveger seg fritt og at det ikke sitter fast.
2. Mål opp 105 ml rensset vann og hell det i glassflasken. Merk at stabiliteten til fidaksomicingranulat som løses opp i kildevann, springvann eller annen væske ikke er fastslått.
3. Lukk glassflasken og rist kraftig i minst 1 minutt.
4. Kontroller at den resulterende væsken ikke inneholder granulat som sitter fast i bunnen av flasken, eller klumper. Rist flasken på nytt i minst 1 minutt dersom det observeres fastsittende granulat eller klumper.
5. La flasken stå i 1 minutt.
6. Kontroller at det er oppnådd en homogen suspensjon.
7. Skriv holdbarhetsdatoen for den rekonstituerte suspensjonen på flaskeetiketten (holdbarhetstiden for den rekonstituerte suspensjonen er 12 dager).
8. Oppbevar flasken ved kjøleskapstemperatur (2–8 °C) før og under bruk.
9. Velg en passende oralsprøyte og flaskeadapter som er egnet for dispensering av flytende legemiddel til å måle opp korrekt dose.

Etter rekonstituering vil suspensjonen (110 ml) være hvit til gulhvitt.

Helsepersonell skal velge en passende kommersielt tilgjengelig oralsprøyte og adapter som er egnet for dispensering av flytende legemidler, slik at pasient eller omsorgsperson kan måle opp korrekt dose. Adapteren skal være egnet for bruk i kombinasjon med den valgte oralsprøyten og passe til størrelsen på flaskehalsen, for eksempel en "press-in" flaskeadapter (27 mm) eller universal flaskeadapter.

Dersom behandlingen med fidaksomicin startet på sykehus og pasienten blir utskrevet før behandlingen på sykehuset er avsluttet, skal pasienten få utlevert mikstur, suspensjon og en egnet oralsprøyte og adapter. Pasienter eller omsorgspersoner skal ikke tilberede miksturen hjemme.

Tabellen nedenfor viser anbefalt kapasitet for oralsprøyten for å måle opp dosen av mikstur, suspensjon.

Tabell 4: Foreslått kapasitet for oralsprøyte for nøyaktig dispensering

Forskrevet dosevolum	Anbefalt kapasitet for oralsprøyte
1 ml	1 ml oralsprøyte
2–5 ml	5 ml oralsprøyte

Dersom det er mulig bør graderingen som tilsvarer riktig dose, markeres eller utheves (i henhold til doseringstabellen i pkt. 4.2) på oralsprøyten.

Administrasjon med enteral sonde:

Ved administrasjon med enteral sonde skal en egnet, kommersielt tilgjengelig sonde velges ut av helsepersonell. Enterale sonder laget av polyvinylklorid (PVC) og polyuretan (PUR) har vist seg å være egnet for bruk sammen med miksturen, suspensjon. Tabellen nedenfor viser anbefalt størrelse på den enterale sonden og gjennomskyllingsvolum for vann.

Tabell 5: Anbefalt størrelse på enteral sonde og gjennomskyllingsvolum

Anbefalt sondestørrelse (diameter)	Anbefalt gjennomskyllingsvolum*
1,33 mm	minst 1 ml
1,67 mm	minst 2 ml
2–2,33 mm	minst 3 ml
2,67 mm	minst 4 ml

* Basert på sonder på 120 cm

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/733/005

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 05. desember 2011
Dato for siste fornyelse: 22 august 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

DIFICLIR filmdrasjerte tabletter

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

DIFICLIR granulat til mikstur, suspensjon

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

DIFICLIR 200 mg filmdrasjerte tabletter
fidaksomicin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg fidaksomicin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

100 x 1 filmdrasjert tablett.
20 x 1 filmdrasjert tablett.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/733/003 100 x 1 filmdrasjerte tabletter

EU/1/11/733/004 20 x 1 filmdrasjerte tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

dificlir 200 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC

SN

NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

DIFICLIR 200 mg filmdrasjerte tabletter
fidaksomicin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Tillotts

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

DIFICLIR 40 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon
fidaksomicin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 ml rekonstituert mikstur, suspensjon inneholder 40 mg fidaksomicin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumbenzoat (E211). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til mikstur, suspensjon

1 flaske inneholder 7,7 g granulat eller 110 ml mikstur, suspensjon etter rekonstituering

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

For oral bruk etter rekonstituering.

Ristes godt før bruk.

Bruk oralsprøyten og adapteren som blir utlevert av apotek eller helsepersonell.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Rekonstituert suspensjon kan oppbevares i 12 dager.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Rekonstituert suspensjon: oppbevares i kjøleskap.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/733/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

dificlir 40 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**POSE OG FLASKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

DIFICLIR 40 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon
fidaksomicin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF

1 ml rekonstituert mikstur, suspensjon inneholder 40 mg fidaksomicin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumbenzoat (E211). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til mikstur, suspensjon

1 flaske inneholder 7,7 g granulat eller 110 ml mikstur, suspensjon etter rekonstituering

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

For oral bruk etter rekonstituering.

Ristes godt før bruk.

Bruk oralsprøyten og adapteren som blir utlevert av apotek eller helsepersonell

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Rekonstituert suspensjon kan oppbevares i 12 dager.

Utløpsdato for rekonstituert suspensjon:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Rekonstituert suspensjon: oppbevares i kjøleskap.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Tillotts

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/11/733/005

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

DIFICLIR 200 mg filmdrasjerte tabletter fidaksomicin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva DIFICLIR er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker DIFICLIR
3. Hvordan du bruker DIFICLIR
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer DIFICLIR
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva DIFICLIR er og hva det brukes mot

DIFICLIR er et antibiotikum som inneholder virkestoffet fidaksomicin.

DIFICLIR filmdrasjerte tabletter brukes hos voksne, ungdom og barn med en kroppsvekt på minst 12,5 kg for å behandle infeksjoner i tykktarmens slimhinne med visse bakterier kalt *Clostridioides difficile*. Denne alvorlige sykdommen kan medføre smertefull, alvorlig diaré. DIFICLIR virker ved å drepe bakteriene som forårsaker infeksjonen, og hjelper til med å redusere relatert diaré.

2. Hva du må vite før du bruker DIFICLIR

Bruk ikke DIFICLIR

- dersom du er allergisk overfor fidaksomicin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker DIFICLIR.

Dersom du tror du kan ha en alvorlig allergisk reaksjon, som pustevansker (dyspné), opphovning i ansikt eller hals (angioødem), alvorlig hudutslett, kraftig kløe (pruritus) eller alvorlig elveblest (urticaria), skal du slutte å ta DIFICLIR og umiddelbart søke medisinsk hjelp hos lege, apotek eller ved akuttmottaket på ditt lokale sykehus (se avsnitt 4).

Dersom du er allergisk overfor makrolider (en type antibiotika), be legen din om råd før du bruker dette legemidlet. Legen din kan fortelle deg om dette legemidlet passer for deg.

Dersom du har nyreproblemer eller leverproblemer, be legen din om råd før du bruker dette legemidlet. Legen din kan fortelle deg om dette legemidlet passer for deg.

Det finnes begrensede data tilgjengelig vedrørende bruken av fidaksomicin ved alvorlige tilfeller av sykdommen (f.eks. pseudomembranøs kolitt). Legen vet om sykdommen din hører til de alvorlige kategoriene, og vil fortelle deg om dette legemidlet passer for deg.

Barn og ungdom

Dette legemidlet skal ikke gis til barn med en kroppsvekt under 12,5 kg, fordi disse barna trenger en lavere dose. For hensiktsmessig dosering til disse pasientene kan det benyttes DIFICLIR granulat til mikstur, suspensjon.

Andre legemidler og DIFICLIR

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Nivået av DIFICLIR i blodet kan bli påvirket av andre legemidler som du tar, og nivået av andre legemidler i blodet kan bli påvirket av at du tar DIFICLIR. Eksempler på slike legemidler er:

- cyklosporin (et legemiddel som brukes til å hemme kroppens immunreaksjon, og som brukes f.eks. etter en organ- eller beinmargstransplantasjon, mot psoriasis eller eksem, eller mot revmatoid artritt eller nefrotisk syndrom)
- ketokonazol (et legemiddel som brukes til å behandle soppinfeksjoner)
- erytromycin (et legemiddel som brukes til å behandle øre-, nese-, hals-, bryst- og hudinfeksjoner)
- klaritromycin (et legemiddel som brukes til å behandle brystinfeksjoner, hals- og sinusinfeksjoner, hud- og vevsinfeksjoner og *Helicobacter pylori*-infeksjoner forbundet med tolvfingertarmsår eller magesår)
- verapamil (et legemiddel som brukes til å behandle høyt blodtrykk eller til å forebygge brystmerter, eller som brukes etter et hjerteslag for å forebygge et nytt slag)
- dronedaron og amiodaron (legemidler som brukes til å kontrollere hjerteslagene)
- dabigatran eteksilat (et legemiddel som brukes til å forebygge dannelse av blodpropp etter hofte- eller kneproteseoperasjon)

Du bør ikke bruke DIFICLIR sammen med noen av disse legemidlene, med mindre legen din sier noe annet. Dersom du bruker noen av disse legemidlene, be legen din om råd før du bruker dette legemidlet.

Graviditet og amming

Du bør ikke bruke DIFICLIR dersom du er gravid, med mindre legen din sier noe annet. Dette er fordi det ikke er kjent hvorvidt fidaksomicin kan skade spedbarnet ditt.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

Det er ikke kjent hvorvidt fidaksomicin utskilles i morsmelk, men det forventes ikke å være tilfelle. Dersom du ammer, be legen din eller apoteket om råd før du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

DIFICLIR forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

DIFICLIR inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker DIFICLIR

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Standard dose for pasienter som veier minst 12,5 kg er én tablett (200 mg) to ganger om dagen (én tablett hver 12. time) i 10 dager (se plan 1 nedenfor).

Det er mulig at legen har forskrevet en alternerende dosering. Anbefalingen for en alternerende dosering er administrasjon to ganger daglig for dag 1–5. Du skal ikke ta noen tablett på dag 6. Deretter skal du ta en tablett én gang daglig annenhver dag for dag 7–25 (se også plan 2 nedenfor).

Plan 1 - Standard dosering

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

Plan 2 - Alternerende dosering

DAG	1	2	3	4	5					
Morgen	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
Kveld	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 filmdrasjert tablett

- Ingen tablett

Svelg tablettene hele sammen med et glass vann. Du kan ta DIFICLIR før, under eller etter måltider.

DIFICLIR granulat til mikstur, suspensjon bør brukes til pasienter med en kroppsvekt på under 12,5 kg. Denne legemiddelformen (mikstur) kan også være bedre egnet for pasienter over 12,5 kg. Rådfør deg med lege eller apotek.

Dersom du tar for mye av DIFICLIR

Kontakt lege hvis du har tatt flere tabletter enn du skal. Ta med legemiddelpakningen slik at legen vet hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta DIFICLIR

Ta tablettene så snart du husker på det, unntatt hvis det er tid for neste dose. I så tilfelle skal du ikke ta den du har glemt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med DIFICLIR

Ikke slutt å ta DIFICLIR med mindre legen din har rådet deg til det.

Fortsett å ta dette legemidlet frem til den foreskrevne behandlingen er ferdig, selv om du skulle føle deg bedre.

Dersom du slutter å ta dette legemidlet for tidlig, kan infeksjonen komme tilbake.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan DIFICLIR forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det kan oppstå en alvorlig allergisk reaksjon, som kan omfatte pustevansker (dyspné), opphovning i ansikt eller hals (angioødem), kraftig utslett eller sterk kløe (pruritus) (se avsnitt 2). Hvis det oppstår en slik reaksjon, skal du slutte å ta DIFICLIR og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp hos lege, apotek eller ved akuttmottaket på ditt lokale sykehus.

De **vanligste** bivirkningene (kan forekomme hos opptil 1 av 10 mennesker) er:

- oppkast
- kvalme
- forstoppelse

Andre mulige bivirkninger:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 mennesker)

- tap av matlyst
- svimmelhet, hodepine
- tørr munn, endret smakssans (dysgeusi)
- oppblåsthet, luft i magen
- hudutslett, kløe (pruritus)

Ikke kjente bivirkninger (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- opphovning i ansikt og hals (angioødem), pustevansker (dyspné)

Ytterligere bivirkninger hos barn og ungdom

- elveblest

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer DIFICLIR

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på emballasjen. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av DIFICLIR

- Virkestoff er fidaksomicin. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 200 mg fidaksomicin.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjernen: mikrokrySTALLinsk cellulose, pregelatinisert stivelse, hydroksypropylcellulose, butylhydroksytoluen, natriumstivelseglykolat og magnesiumstearat.
Drasjering: polyvinylalkohol, titandioksid (E171), talkum, polyetylglykol og lecitin (soya)

Hvordan DIFICLIR ser ut og innholdet i pakningen

DIFICLIR 200 mg filmdrasjerte tabletter er hvite eller elfenbenshvite, kapselformede tabletter med "FDX" på den ene siden og "200" på den andre siden.

DIFICLIR er tilgjengelig i:

- 100 x 1 filmdrasjerte tabletter i aluminium/aluminium perforerte enkeltdoseblistre.
- 20 x 1 filmdrasjerte tabletter i aluminium/aluminium perforerte enkeltdoseblistre.

DIFICLIR er også tilgjengelig som granulat til mikstur, suspensjon.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Tillotts Pharma GmbH

Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til <https://www.felleskatalogen.no/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

DIFICLIR 40 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon fidaksomicin

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva DIFICLIR er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker DIFICLIR
3. Hvordan du bruker DIFICLIR
4. Mulige bivirkninger
6. Hvordan du oppbevarer DIFICLIR
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva DIFICLIR er og hva det brukes mot

DIFICLIR er et antibiotikum som inneholder virkestoffet fidaksomicin.

DIFICLIR mikstur, suspensjon brukes hos voksne, ungdom og barn fra fødsel til under 18 år for å behandle infeksjoner i tykktarmens slimhinne med visse bakterier kalt *Clostridioides difficile*. Denne alvorlige sykdommen kan medføre smertefull, alvorlig diaré. DIFICLIR virker ved å drepe bakteriene som forårsaker infeksjonen, og hjelper til med å redusere relatert diaré.

2. Hva du må vite før du bruker DIFICLIR

Bruk ikke DIFICLIR

- dersom du er allergisk overfor fidaksomicin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker DIFICLIR.

Dersom du tror du kan ha en alvorlig allergisk reaksjon, som pustevansker (dyspné), opphovning i ansikt eller hals (angioødem), alvorlig hudutslett, kraftig kløe (pruritus) eller alvorlig elveblest (urticaria), skal du slutte å ta DIFICLIR og umiddelbart søke medisinsk hjelp hos lege, apotek eller ved akuttmottaket på ditt lokale sykehus (se avsnitt 4).

Dersom du er allergisk overfor makrolider (en type antibiotika), be legen din om råd før du bruker dette legemidlet. Legen din kan fortelle deg om dette legemidlet passer for deg.

Dersom du har nyreproblemer eller leverproblemer, be legen din om råd før du bruker dette legemidlet. Legen din kan fortelle deg om dette legemidlet passer for deg.

Det finnes begrensede data tilgjengelig vedrørende bruken av fidaksomicin ved alvorlige tilfeller av sykdommen (f.eks. pseudomembranøs kolitt). Legen vet om sykdommen din hører til de alvorlige kategoriene, og vil fortelle deg om dette legemidlet passer for deg.

Andre legemidler og DIFICLIR

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Nivået av DIFICLIR i blodet kan bli påvirket av andre legemidler som du tar, og nivået av andre legemidler i blodet kan bli påvirket av at du tar DIFICLIR. Eksempler på slike legemidler er:

- cyklosporin (et legemiddel som brukes til å hemme kroppens immunreaksjon, og som brukes f.eks. etter en organ- eller beinmargstransplantasjon, mot psoriasis eller eksem, eller mot revmatoid artritt eller nefrotisk syndrom)
- ketokonazol (et legemiddel som brukes til å behandle soppinfeksjoner)
- erytromycin (et legemiddel som brukes til å behandle øre-, nese-, hals-, bryst- og hudinfeksjoner)
- klaritromycin (et legemiddel som brukes til å behandle brystinfeksjoner, hals- og sinusinfeksjoner, hud- og vevsinfeksjoner og *Helicobacter pylori*-infeksjoner forbundet med tolvfingertarmsår eller magesår)
- verapamil (et legemiddel som brukes til å behandle høyt blodtrykk eller til å forebygge brystmerter, eller som brukes etter et hjerteslag for å forebygge et nytt slag)
- dronedaron og amiodaron (legemidler som brukes til å kontrollere hjerteslagene)
- dabigatran eteksilat (et legemiddel som brukes til å forebygge dannelse av blodpropp etter hofte- eller kneproteseoperasjon)

Du bør ikke bruke DIFICLIR sammen med noen av disse legemidlene, med mindre legen din sier noe annet. Dersom du bruker noen av disse legemidlene, be legen din om råd før du bruker dette legemidlet.

Graviditet, amming og fertilitet

Du bør ikke bruke DIFICLIR dersom du er gravid, med mindre legen din sier noe annet. Dette er fordi det ikke er kjent hvorvidt fidaksomicin kan skade spedbarnet ditt.

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

Det er ikke kjent hvorvidt fidaksomicin utskilles i morsmelk, men det forventes ikke å være tilfelle. Dersom du ammer, be legen din eller apoteket om råd før du bruker dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

DIFICLIR forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

DIFICLIR inneholder natriumbenzoat (E211)

Dette legemidlet inneholder 2,5 mg natriumbenzoat (E211) per ml mikstur, suspensjon.

Natriumbenzoat (E211) kan øke gulsott (gulfarget hud og øyne) hos nyfødte barn (opptil 4 uker).

DIFICLIR inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker DIFICLIR

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Legen vil bestemme dosen ut fra hvor mye du veier.

Anbefalt dose til pasienter som veier minst 12,5 kg er 200 mg (5 ml mikstur, suspensjon) administrert to ganger daglig (én gang hver 12. time) i 10 dager. En annen form av dette legemidlet (tabletter) kan være bedre egnet for voksne og eldre barn (f.eks. ungdom). Snakk med lege eller apotek.

Anbefalt dose til barn etter kroppsvekt er som følger:

Pasientens vektkategori	Mg per dose (hver 12. time)	Volum av fidaksomicin mikstur, suspensjon (hver 12. time)
< 4,0 kg	40 mg	1 ml
4,0 – < 7,0 kg	80 mg	2 ml
7,0 – < 9,0 kg	120 mg	3 ml
9,0 – < 12,5 kg	160 mg	4 ml
≥ 12,5 kg	200 mg	5 ml

Du kan ta DIFICLIR før, under eller etter måltider.

Slik tar du DIFICLIR-dosen med bruk av oralsprøyte

Apoteket eller helsepersonell vil tilberede DIFICLIR mikstur, suspensjon før de gir det til deg. Ta kontakt med apotek eller helsepersonell dersom legemidlet ikke blir utlevert som suspensjon.

Bruksanvisning:

Bruk oralsprøyten og adapteren du har fått utlevert av apotek eller helsepersonell for å være sikker på at du måler opp riktig mengde. Ta kontakt med apotek eller helsepersonell dersom du ikke har fått utlevert oralsprøyte og adapter.

Apoteket vil fortelle deg hvordan du måler opp legemidlet med oralsprøyten. Les instruksjonene nedenfor før du bruker DIFICLIR suspensjon.

1. Ta flasken ut av kjøleskapet 15 minutter før medisinen skal tas.
2. Etter 15 minutter, rist flasken forsiktig 10 ganger og la den stå i 1 minutt.
3. Kontroller at væsken er jevn og ikke har klumper (dvs. homogen).
4. Ta av korken og fest adapteren til flasken slik apoteket eller helsepersonell har fortalt deg.
5. Stikk spissen på oralsprøyten inn i adapteren til den sitter fast.
6. Vend flasken 3 ganger og snu flasken opp ned, slik at sprøyten er nederst.
7. Trekk stampelet på oralsprøyten tilbake for å trekke opp den mengden legen har forskrevet fra den opp ned-snudde flasken.
8. La sprøyten sitte på plass og snu flasken riktig vei, sørg for at stampelet ikke beveger seg. Løsne sprøyten forsiktig fra adapteren og kontroller at riktig dose er målt opp.
9. Dispenser miksturen direkte i pasientens munn til alt flytende legemiddel er gitt.
10. Hvis du har fått utlevert en press-in-adapter, lar du adapteren sitte på flaskehalsen, eller følg anvisningene fra apotek eller helsepersonell.
11. Etter administreringen oppbevares gjenværende suspensjon i kjøleskapet.
12. For at oralsprøyten skal kunne brukes på nytt, skylles den med varmt drikkevann (minimum 3 ganger) eller til det kommer klart vann ut av sprøyten. Tørk utvendige og innvendige flater så godt som mulig. La sprøyten tørke til neste gangs bruk.

Hvis du begynte å bruke dette legemidlet på sykehus, vil apotek eller helsepersonell utlevere suspensjon, oralsprøyte og adapter når du blir skrevet ut.

Dersom du tar for mye av DIFICLIR

Kontakt lege hvis du har tatt mer mikstur, suspensjon enn du skal. Ta med legemiddelpakningen slik at legen vet hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta DIFICLIR

Ta mikstur, suspensjon så snart du husker på det, unntatt hvis det er tid for neste dose. I så tilfelle skal du ikke ta den du har glemt. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med DIFICLIR

Ikke slutt å ta DIFICLIR med mindre legen din har rådet deg til det.

Fortsett å ta dette legemidlet frem til den foreskrevne behandlingen er ferdig, selv om du skulle føle deg bedre.

Dersom du slutter å ta dette legemidlet for tidlig, kan infeksjonen komme tilbake.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan DIFICLIR forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Det kan oppstå en alvorlig allergisk reaksjon, som kan omfatte pustevansker (dyspné), opphovning i ansikt eller hals (angioødem), kraftig utslett eller sterk kløe (pruritus) (se avsnitt 2). Hvis det oppstår en slik reaksjon, skal du slutte å ta DIFICLIR og umiddelbart oppsøke medisinsk hjelp hos lege, apotek eller ved akuttmottaket på ditt lokale sykehus.

De **vanligste** bivirkningene (kan forekomme hos opptil 1 av 10 mennesker) er:

- oppkast
- kvalme
- forstoppelse

Andre mulige bivirkninger:

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 mennesker)

- tap av matlyst
- svimmelhet, hodepine
- tørr munn, endret smakssans (dysgeusi)
- oppblåsthet, luft i magen
- hudutslett, kløe (pruritus)

Ikke kjente bivirkninger (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

- opphovning i ansikt og hals (angioødem), pustevansker (dyspné)

Ytterligere bivirkninger hos barn og unge

- elveblest

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer DIFICLIR

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på emballasjen etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

DIFICLIR leveres til deg som en suspensjon som kan oppbevares i opptil 12 dager. Oppbevares i kjøleskap (2 °C–8 °C). Bruk ikke suspensjonen etter utløpsdatoen som er skrevet på flaskeetiketten.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av DIFICLIR

- Virkestoff er fidaksomicin.
- Andre innholdsstoffer er: mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumstivelseglykolat, xantangummi, sitronsyre, natriumsitrat, natriumbenzoat (se avsnitt 2), sukralose og smak av blandede bær

Hvordan DIFICLIR ser ut og innholdet i pakningen

DIFICLIR leveres i en gulbrun glassflaske som hvite til gulhvite granulater til mikstur, suspensjon. DIFICLIR leveres til deg som suspensjon av apotek eller helsepersonell og ser ut som hvit til gulhvitt suspensjon.

Pakken inneholder ikke oralsprøyte og adapter til bruk sammen med dette legemidlet. Disse vil bli utlevert av apotek eller helsepersonell.

DIFICLIR er også tilgjengelig som filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

Tilvirker

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Tyskland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til <https://www.felleskatalogen.no/>.

Følgende informasjon er kun beregnet for helsepersonell:

Instruksjoner for rekonstituering:

1. Rist glassflasken for å sikre at granulatet beveger seg fritt og at det ikke sitter fast.
2. Mål opp 105 ml rensset vann og hell det i glassflasken. Merk at stabiliteten til fidaksomicingranulat som løses opp i kildevann, springvann eller annen væske ikke er fastslått.
3. Lukk glassflasken og rist kraftig i minst 1 minutt.
4. Kontroller at den resulterende væsken ikke inneholder granulat som sitter fast i bunnen av flasken, eller klumper. Rist flasken på nytt i minst 1 minutt dersom det observeres fastsittende granulat eller klumper.

5. La flasken stå i 1 minutt.
6. Kontroller at det er oppnådd en homogen suspensjon.
7. Skriv holdbarhetsdatoen for den rekonstituerte suspensjonen på flaskeetiketten (holdbarhetstiden for den rekonstituerte suspensjonen er 12 dager).
8. Oppbevar flasken ved kjøleskaptemperatur (2–8 °C) før og under bruk.
9. Velg en passende oralsprøyte og flaskeadapter som er egnet for dispensering av flytende legemiddel til å måle opp korrekt dose.

Etter rekonstituering vil suspensjonen (110 ml) være hvit til gulhvit.

Helsepersonell skal velge en passende kommersielt tilgjengelig oralsprøyte og adapter som er egnet for dispensering av flytende legemidler, slik at pasient eller omsorgsperson kan måle opp korrekt dose. Adapteren skal være egnet for bruk i kombinasjon med den valgte oralsprøyten og passe til størrelsen på flaskehalsen, for eksempel en "press-in" flaskeadapter (27 mm) eller universal flaskeadapter.

Dersom behandlingen med fidaksomicin startet på sykehus og pasienten blir utskrevet før behandlingen på sykehuset er avsluttet, skal pasienten få utlevert mikstur, suspensjon og en egnet oralsprøyte og adapter. Pasienter eller omsorgspersoner skal ikke tilberede miksturen hjemme.

Tabellen nedenfor viser anbefalt kapasitet for oralsprøyten for å måle opp dosen av mikstur, suspensjon.

Foreslått kapasitet for oralsprøyte for nøyaktig dispensering

Forskrevet dosevolum	Anbefalt kapasitet for oralsprøyte
1 ml	1 ml oralsprøyte
2–5 ml	5 ml oralsprøyte

Dersom det er mulig bør graderingen som tilsvarer riktig dose, markeres eller utheves (i henhold til doseringstabellen i punkt 3) på oralsprøyten.

Administrasjon med enteral sonde:

Ved administrasjon med enteral sonde skal en egnet, kommersielt tilgjengelig sonde velges ut av helsepersonell. Enterale sonder laget av polyvinylklorid (PVC) og polyuretan (PUR) har vist seg å være egnet for bruk sammen med miksturen, suspensjon. Tabellen nedenfor viser anbefalt størrelse på den enterale sonden og gjennomskyllingsvolum for vann.

Anbefalt størrelse på enteral sonde og gjennomskyllingsvolum

Anbefalt sondestørrelse (diameter)	Anbefalt gjennomskyllingsvolum*
1,33 mm	minst 1 ml
1,67 mm	minst 2 ml
2–2,33 mm	minst 3 ml
2,67 mm	minst 4 ml

* Basert på sonder på 120 cm