

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

DIFICLIR 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg fidaksomicina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tablete u obliku kapsula od 14 mm, bijele do gotovo bijele boje, s utisnutim „FDX” na jednoj strani i „200” na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

DIFICLIR filmom obložene tablete su indicirane za liječenje infekcije izazvane bakterijom *Clostridioides difficile*, također poznate pod nazivom proljev uzrokovan bakterijom *C. difficile*, u odraslih i pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine najmanje 12,5 kg (vidjeti dio 4.2 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice za ispravnu primjenu antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Standardno doziranje

Preporučena doza je 200 mg (jedna tableta) dvaput na dan (jedanput svakih 12 sati) tijekom 10 dana (vidjeti dio 5.1).

U odraslih bolesnika koji imaju problem s gutanjem tableta mogu se koristiti DIFICLIR 40 mg/ml granule za oralnu suspenziju.

Produženo pulsno doziranje

Fidaksomicin 200 mg tablete primijenjene dvaput na dan od 1. do 5. dana (bez uzimanja tablete 6. dan), zatim od 7. do 25. dana jedanput svaki drugi dan (vidjeti dio 5.1).

Ako je doza zaboravljena, propuštenu dozu treba uzeti što je prije moguće ili, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, tabletu treba u potpunosti preskočiti.

Posebne populacije

Starije osobe

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze. Zbog ograničenih kliničkih podataka u ove populacije, fidaksomicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze. Zbog ograničenih kliničkih podataka u ove populacije, fidaksomicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Preporučena doza u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine najmanje 12,5 kg iznosi 200 mg dvaput na dan (jedanput svakih 12 sati) tijekom 10 dana, primijenjena u obliku filmom obloženih tableta ili granula za oralnu suspenziju.

Za bolesnike tjelesne težine manje od 12,5 kg preporučuju se smanjene doze. Vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za DIFICLIR 40 mg/ml granule za oralnu suspenziju.

Način primjene

DIFICLIR je namijenjen za peroralnu primjenu.

Filmom obložene tablete potrebno je uzimati cijele, s vodom.

Mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje uključuju teški angioedem (vidjeti dio 4.8). Ako tijekom liječenja fidaksomicinom nastupi jaka alergijska reakcija, potrebno je prekinuti primjenu lijeka i poduzeti odgovarajuće mjere.

U nekih bolesnika u kojih se javljaju reakcije preosjetljivosti također je prijavljena alergija na druge makrolide. Fidaksomicin treba uzimati s oprezom u bolesnika s poznatom alergijom na makrolide.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Zbog ograničenih kliničkih podataka, fidaksomicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pseudomembranski kolitis, fulminantna ili životno opasna infekcija uzrokovana bakterijom *C. difficile*

Zbog ograničenih kliničkih podataka, fidaksomicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s pseudomembranskim kolitisom, fulminantnom ili životno opasnom infekcijom uzrokovanom bakterijom *C. difficile*.

Istovremena primjena jakih inhibitora P-glikoproteina

Ne preporučuje se istovremena primjena jakih inhibitora P-glikoproteina kao što su ciklosporin, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, verapamil, dronedaron i amiodaron (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2). Ako se fidaksomicin primjenjuje istovremeno s jakim inhibitorima P-glikoproteina, preporučuje se oprez.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim je ispitivanjima fidaksomicinu bio izložen samo jedan pedijatrijski bolesnik mlađi od 6 mjeseci. Stoga bolesnike mlađe od 6 mjeseci treba liječiti uz oprez.

Testiranje na kolonizaciju bakterijom *C. difficile* ili na toksin se ne preporučuje u djece mlađe od 1 godine zbog visoke stope asimptomatske kolonizacije, osim ako je prisutna teška dijareja u dojenčadi s faktorima rizika za stazu poput Hirschsprungove bolesti, operirane analne atrezije ili drugih teških poremećaja motiliteta. Potrebno je uvijek tražiti drugu etiologiju i dokazati enterokolitis uzrokovan bakterijom *C. difficile*.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak P-gp inhibitora na fidaksomicin

Fidaksomicin je supstrat P-gp-a. Istovremena primjena jednokratnih doza inhibitora P-gp-a ciklosporina A i fidaksomicina u zdravih dobrovoljaca rezultirala je četverostrukim povećanjem C_{max} i dvostrukim povećanjem AUC-a fidaksomicina te povećanjem C_{max} glavnog djelatnog metabolita OP-1118 za 9,5 puta i AUC-a za 4 puta. Budući da klinička važnost ovog povećanja izloženosti nije jasna, ne preporučuje se istovremena primjena jakih inhibitora P-gp-a, kao što su ciklosporin, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, verapamil, dronedaron i amiodaron (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Učinak fidaksomicina na P-gp supstrate

Fidaksomicin može blago do umjereno inhibirati crijevni P-gp.

Fidaksomicin (200 mg dvaput na dan) imao je mali, ali ne i klinički važan učinak na izloženost digoksinu. Međutim, ne može se isključiti jači učinak na supstrate P-gp-a s nižom bioraspoloživošću koji su osjetljivi na inhibiciju crijevnog P-gp-a, kao što je dabigatraneteksilat.

Učinak fidaksomicina na ostale prijenosnike

Fidaksomicin nema klinički značajan učinak na izloženost rosuvastatinu, supstratu za prijenosnike OATP2B1 i BCRP. Istovremena primjena 200 mg fidaksomicina dva puta dnevno i jedne doze od 10 mg rosuvastatina kod zdravih ispitanika nisu imali klinički značajan utjecaj na AUC_{inf} rosuvastatina.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni fidaksomicina u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak s obzirom na reprodukciju i toksičnost. Kao mjeru opreza, bolje je izbjegavati primjenu fidaksomicina tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se fidaksomicin i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Iako se u dojene novorođenčadi/dojenčadi ne očekuju nikakvi učinci, budući da je sistemska izloženost fidaksomicinu niska, rizik za novorođenčad/dojenčad ne može se isključiti. Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili će se trajno/privremeno prekinuti terapija fidaksomicinom, pri čemu treba uzeti u obzir korist od dojenja za dijete i korist od terapije za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima na štakorima, fidaksomicin nije imao utjecaja na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

DIFICLIR ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su povraćanje (1,2%), mučnina (2,7%) i konstipacija (1,2%).

Tablični popis nuspojava

Tablica 1 prikazuje nuspojave povezane s primjenom fidaksomicina dvaput na dan zbog liječenja infekcije izazvane *C. difficile*, koje su bile zabilježene u najmanje dva bolesnika, prema klasifikaciji organskih sustava.

Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 1: Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Nepoznata učestalost
Poremećaji imunološkog sustava		osip, svrbež	reakcije preosjetljivosti (angioedem, dispneja)
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit	
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, glavobolja, disgeuzija	
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje, mučnina, zatvor	distenzija trbuha, flatulencija, suha usta	

Opis odabranih nuspojava

Akutne reakcije preosjetljivosti, kao što su angioedem i dispneja, bile su prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost fidaksomicina ocjenjivale su se u 136 bolesnika u dobi od rođenja do manje od 18 godina. Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti jednake onima u odraslih. Uz nuspojave navedene u Tablici 1 prijavljena su i dva slučaja urtikarije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije bilo prijavljenih nuspojava za slučajeve akutnog predoziranja tijekom kliničkih ispitivanja ili iz podataka dobivenih nakon stavljanja lijeka u promet. Ipak, ne može se isključiti mogućnost nuspojava pa se preporučuju opće suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antidiaroiici, crijevna protuupalna/antiinfektivna sredstva, antibiotici, ATK oznaka: A07AA12

Mehanizam djelovanja

Fidaksomicin je antibiotik koji pripada skupini makrocikličkih antibakterijskih lijekova. Fidaksomicin je baktericidan i inhibira sintezu RNK bakterijskom RNK-polimerazom. Fidaksomicin ometa RNK-polimerazu na različitom mjestu od rifamicina. Do inhibicije RNK-polimeraze klostridija dolazi pri koncentraciji koja je 20 puta niža od one za enzim *E. coli* (1 μ M nasuprot 20 μ M), što djelomično objašnjava značajnu specifičnost djelovanja fidaksomicina. Pokazalo se da fidaksomicin *in vitro* inhibira stvaranje spora *C. difficile*.

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos

Fidaksomicin je lijek s lokalnim djelovanjem. Budući da je topikalno sredstvo, sistemski farmakokinetički/farmakodinamički odnos ne može se ustanoviti, međutim, podaci *in vitro* pokazuju da fidaksomicin ima vremenski ovisno baktericidno djelovanje i da je vrijeme u kojem je koncentracija fidaksomicina iznad njegove minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) parametar koji najbolje predviđa kliničku djelotvornost.

Granične vrijednosti

Fidaksomicin je lijek s topikalnim djelovanjem koji se ne može primjenjivati za liječenje sistemskih infekcija; stoga utvrđivanje kliničkih graničnih vrijednosti nije svrsishodno. Epidemiološka granična vrijednost za fidaksomicin i *C. difficile*, pomoću koje se populacija divljeg tipa razlikuje od izolata s osobinama stečene rezistencije, iznosi $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobni spektar

Fidaksomicin je antimikrobni lijek uskog spektra s baktericidnim djelovanjem na *C. difficile*. MIK₉₀ fidaksomicina za *C. difficile* iznosi 0,25 mg/l, a MIK₉₀ njegovog glavnog metabolita, OP-1118, iznosi 8 mg/l. Gram negativni mikroorganizmi nisu intrinzički osjetljivi na fidaksomicin.

Učinak na crijevnu floru

Ispitivanja su pokazala da liječenje fidaksomicinom nije utjecalo na koncentracije vrste *Bacteroides* kao ni na druge glavne mikrobiote u stolici bolesnika s infekcijom uzrokovanom *C. difficile*.

Mehanizam rezistencije

Nisu poznati prijenosni elementi koji sudjeluju u stvaranju rezistencije na fidaksomicin. Također, nije otkrivena niti ukrižena rezistencija na neku drugu skupinu antibiotika uključujući β -laktame, makrolide, metronidazol, kinolone, rifampin i vankomicin. Posebne mutacije RNK-polimeraze povezane su sa smanjenom osjetljivošću na fidaksomicin.

Klinička djelotvornost u odraslih

Djelotvornost fidaksomicina procijenjena je u dvije pivotalne, randomizirane, dvostruko slijepe studije 3. faze (studije 003 i 004). Fidaksomicin je uspoređen s oralno primijenjenim vankomicinom. Primarna mjera ishoda bilo je kliničko izlječenje procijenjeno nakon 12 dana.

Neinferiornost fidaksomicina u usporedbi s vankomicinom dokazana je u obje studije (vidjeti Tablicu 2).

Tablica 2 Kombinirani rezultati studija 003 i 004

Po protokolu (PP)	Fidaksomicin (200mg dvaput na dan, kroz 10 dana)	Vankomicin (125mg četiri puta na dan, kroz 10 dana)	95%-tni interval pouzdanosti*
Kliničko izlječenje	91,9% (442/481 bolesnika)	90,2% (467/518 bolesnika)	(-1,8; 5,3)
Modificirana populacija s namjerom liječenja (mITT)	Fidaksomicin (200mg dvaput na dan)	Vankomicin (125mg četiri puta na dan)	95%-postotni interval pouzdanosti*
Kliničko izlječenje	87,9% (474/539 bolesnika)	86,2% (488/566 bolesnika)	(-2,3; 5,7)

*za razliku u liječenju

Stopa povrata infekcije u razdoblju od 30 dana nakon liječenja procijenjena je kao sekundarna mjera ishoda. Stopa povrata (uključujući relapse) bila je značajno niža uz primjenu fidaksomicina (14,1% nasuprot 26,0%, uz 95% CI od [-16,8%; -6,8%]). Međutim, kako ta klinička ispitivanja nisu bila prospektivno ustrojena, nije se mogla dokazati prevencija ponovne infekcije novim sojem.

Opis populacije bolesnika u kliničkim pivotalnim ispitivanjima provedenima u odraslih

U dva pivotalna klinička ispitivanja u bolesnika s infekcijom uzrokovanom bakterijom *C. difficile*, 47,9% (479/999) bolesnika (populacija liječena prema protokolu) bilo je u dobi od 65 ili više godina, a 27,5% (275/999) bolesnika bilo je liječeno istovremeno primijenjenim antibioticima tijekom razdoblja ispitivanja. Na početku ispitivanja, 24% bolesnika zadovoljilo je najmanje jedan od sljedeća tri kriterija za bodovanje težine bolesti: tjelesna temperatura >38,5°C, broj leukocita >15 000 ili vrijednost kreatinina ≥1,5 mg/dl. Bolesnici s fulminantnim kolitisom i bolesnici s višestrukim epizodama (što je bilo definirano kao više od jedne epizode u prethodna 3 mjeseca) infekcije uzrokovane bakterijom *C. difficile* nisu bili uključeni u ispitivanja.

Ispitivanje s produženim pulsno doziranjem fidaksomicina (EXTEND)

EXTEND je bila randomizirana, otvorena studija koja je uspoređivala produženo pulsno doziranje fidaksomicina s oralno primijenjenim vankomicinom. Primarna mjera ishoda bilo je održano kliničko izlječenje 30 dana nakon završetka liječenja (55. dan za fidaksomicin, 40. dan za vankomicin). Održano kliničko izlječenje 30 dana nakon završetka liječenja bilo je značajno veće za fidaksomicin u odnosu na vankomicin (vidjeti Tablicu 3).

Tablica 2 Rezultati studije EXTEND

Modificirana populacija s namjerom liječenja (mITT)	Fidaksomicin (200mg dvaput na dan, kroz 5 dana, zatim 200mg svaki drugi dan)	Vankomicin (125mg četiri puta na dan, kroz 10 dana)	95%-tni interval pouzdanosti*
Kliničko izlječenje 30 dana nakon završetka liječenja	70,1% (124/177 bolesnika)	59,2% (106/179 bolesnika)	(1,0; 20,7)

*za razliku u liječenju

Opis populacije bolesnika u ispitivanju s produženim pulsним doziranjem fidaksomicina

Ispitivanje je provedeno s odraslim osobama u dobi od 60 ili više godina. Prosječna dob bolesnika bila je 75 godina. 72% (257/356) primilo je druge antibiotike unutar posljednjih 90 dana. 36,5% imalo je tešku infekciju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost fidaksomicina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do manje od 18 godina ocjenjivale su se u multicentričnom, randomiziranom ispitivanju s paralelnim skupinama zaslijepjenom za ispitivača, u kojem je 148 bolesnika randomizirano za liječenje fidaksomicinom ili vankomicinom u omjeru 2:1. Ukupno je randomizirano 30 bolesnika u dobi od rođenja do < 2 godine, 49 bolesnika u dobi od 2 do < 6 godina, 40 bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina i 29 bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina. Potvrđen klinički odgovor 2 dana nakon završetka liječenja bio je sličan u skupini liječenoj fidaksomicinom i onoj liječenoj vankomicinom (77,6% naspram 70,5%; točkovna razlika: 7,5%; 95% CI za razliku: -7,4%; 23,9%). Stopa povrata infekcije 30 dana nakon završetka liječenja bila je brojčano niža uz fidaksomicin (11,8% naspram 29,0%), no razlika u stopama nije bila statistički značajna (točkovna razlika: -15,8%; 95% CI za razliku: -34,5%; 0,5%). Oba su lijeka imala sličan profil sigurnosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nije poznato kakva je bioraspoloživost u ljudi. Nakon primjene 200 mg fidaksomicina u zdravih odraslih osoba, C_{max} iznosi približno 9,88 ng/ml, a AUC_{0-t} 69,5 ng-hr/ml, uz T_{max} od 1,75 sati. U bolesnika s infekcijom uzrokovanom *C. difficile*, prosječne vršne koncentracije fidaksomicina i njegovog metabolita OP-1118 u plazmi znaju biti dvostruko do šesterostruko više nego u zdravih odraslih osoba. Akumulacija fidaksomicina i OP-1118 u plazmi bila je vrlo ograničena nakon primjene 200 mg fidaksomicina svakih 12 sati tijekom 10 dana.

C_{max} fidaksomicina u plazmi bila je 22% niža, a metabolita OP-1118 33% niža nakon obroka bogatog mastima u odnosu na njihove vrijednosti kod primjene fidaksomicina natašte, ali je stupanj izloženosti (AUC_{0-t}) bio ekvivalentan.

Fidaksomicin i metabolit OP-1118 supstrati su P-gp.

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da su fidaksomicin i njegov metabolit OP-1118 inhibitori prijenosnika BCRP, MRP2 i OATP2B1, ali nisu njihovi supstrati.

U uvjetima kliničke primjene, fidaksomicin nema klinički značajan učinak na izloženost rosuvastatinu, supstratu za OATP2B1 i BCRP (vidjeti dio 4.5). Klinički značaj inhibicije MRP2 još nije poznat.

Distribucija

Volumen distribucije u ljudi nije poznat, zbog vrlo ograničene apsorpcije fidaksomicina.

Biotransformacija

Zbog niske razine sistemske apsorpcije fidaksomicina, nije provedena opsežna analiza metabolita u plazmi. Glavni metabolit, OP-1118, stvara se hidrolizom izobutirilnog estera. Ispitivanja metabolizma *in vitro* pokazala su da stvaranje OP-1118 ne ovisi o CYP450 enzimima. Taj metabolit također pokazuje antimikrobno djelovanje (vidjeti dio 5.1).

Fidaksomicin ne inducira i ne inhibira CYP450 enzime *in vitro*.

Eliminacija

Nakon primjene jednokratne doze od 200 mg fidaksomicina, veći dio primijenjene doze (više od 92%) bio je nađen u stolici u obliku fidaksomicina ili njegovog metabolita OP-1118 (66%). Glavni putevi

eliminacije sistemski raspoloživog fidaksomicina nisu opisani. Eliminacija putem mokraće je zanemariva (<1%). Fidaksomicin nije utvrđen u ljudskoj mokraći, dok je OP-1118 utvrđen samo u vrlo niskim koncentracijama. Poluvijek fidaksomicina iznosi približno 8-10 sati.

Posebne populacije

Starije osobe

Čini se da su koncentracije u plazmi povišene u starijih (u dobi od 65 ili više godina). Koncentracije fidaksomicina i OP-1118 bile su približno dvaput veće u bolesnika u dobi od 65 ili više godina u usporedbi s bolesnicima mlađima od 65 godina. Ova se razlika ne smatra klinički značajnom.

Pedijatrijska populacija

Nakon primjene filmom obloženih tableta srednja vrijednost (SD) plazmatskih razina 1 - 5 sati nakon primjene doze u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do manje od 18 godina iznosila je 48,53 (69,85) ng/ml za fidaksomicin i 143,63 (286,31) ng/ml za njegov glavni metabolit OP-1118.

Upalna bolest crijeva

Podaci iz otvorenog ispitivanja s jednom skupinom, provedenog u odraslih bolesnika s infekcijom uzrokovanom bakterijom *C. difficile* i istodobnom upalnom bolešću crijeva, nisu ukazali na značajnu razliku u koncentracijama fidaksomicina ili njegova glavnog metabolita OP-1118 u plazmi bolesnika s upalnom bolešću crijeva u usporedbi s bolesnicima bez upalne bolesti crijeva u drugim ispitivanjima. Maksimalne koncentracije fidaksomicina i OP-1118 u plazmi bolesnika s infekcijom uzrokovanom bakterijom *C. difficile* i istodobnom upalnom bolešću crijeva bile su unutar raspona vrijednosti zabilježenih u bolesnika s infekcijom uzrokovanom bakterijom *C. difficile* koji nisu imali upalnu bolest crijeva.

Oštećenje funkcije jetre

Ograničeni podaci prikupljeni u ispitivanjima faze III u odraslih bolesnika s aktivnom kroničnom cirozom jetre pokazali su da medijan koncentracija fidaksomicina u plazmi može biti približno dvaput, a metabolita OP-1118 približno triput veći nego u bolesnika bez ciroze.

Oštećenje funkcije bubrega

Ograničeni podaci prikupljeni u odraslih bolesnika pokazuju da nema velike razlike u koncentraciji fidaksomicina i OP-1118 u plazmi između bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) i bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina \geq 50 ml/min).

Spol, tjelesna težina i rasa

Ograničeni podaci pokazuju da spol, tjelesna težina i rasa nemaju velikog utjecaja na koncentracije fidaksomicina i OP-1118 u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

Parametri reproduktivne funkcije i plodnosti nisu bili statistički značajno različiti u štakora koji su primali fidaksomicin u dozama do 6,3 mg/kg na dan (intravenski).

Kod juvenilnih životinja nisu opaženi ciljni organi za toksičnost, a u nekliničkim ispitivanjima nisu zabilježeni nikakvi važni potencijalni rizici koji bi mogli biti relevantni za pedijatrijske bolesnike.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tableta:

mikrokristalična celuloza
prethodno geliran škrob (kukuruzni)
hidroksipropilceluloza
butilhidroksitoluen
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat

Ovojnica:

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
talk
polietilenglikol
lecitin (soja)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

100 x 1 filmom obložena tableta u Al/Al perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze.
20 x 1 filmom obložena tableta u Al/Al perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/733/003-004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. prosinca 2011.

Datum posljednje obnove odobrenja: 22. kolovoza 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

DIFICLIR 40 mg/ml granule za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Nakon rekonstitucije s vodom jedan ml oralne suspenzije sadrži 40 mg fidaksomicina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule za oralnu suspenziju.

Bijele do žućkastobijele granule.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

DIFICLIR granule za oralnu suspenziju indicirane su za liječenje infekcije izazvane bakterijom *Clostridioides difficile*, također poznate pod nazivom proljev uzrokovan bakterijom *C. difficile*, u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do < 18 godina (vidjeti dio 4.2 i 5.1).

Potrebno je uzeti u obzir službene smjernice za ispravnu primjenu antibakterijskih lijekova.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

Preporučena doza je 200 mg (5 ml) primijenjena dva puta na dan (jedanput svakih 12 sati) tijekom 10 dana.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze. Zbog ograničenih kliničkih podataka u ove populacije, fidaksomicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Smatra se da nije potrebna prilagodba doze. Zbog ograničenih kliničkih podataka u ove populacije, fidaksomicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Za odgovarajuće doziranje u pedijatrijskoj populaciji mogu se koristiti granule za oralnu suspenziju ili filmom obložene tablete.

Preporučena doza u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine najmanje 12,5 kg je 200 mg (5 ml oralne suspenzije) dvaput na dan (jedanput svakih 12 sati) tijekom 10 dana.

Preporučena doza oralne suspenzije u pedijatrijskih bolesnika prema tjelesnoj težini, koja se primjenjuje dvaput na dan (jedanput svakih 12 sati) tijekom 10 dana, prikazana je u sljedećoj tablici.

Tablica 1: Uputa za doziranje oralne suspenzije

Raspon bolesnikove tjelesne težine	Doza u mg (svakih 12 sati)	Volumen oralne suspenzije fidaksomicina (svakih 12 sati)
< 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

Način primjene

DIFICLIR je namijenjen za peroralnu primjenu (ingestijom ili putem sonde za enteralnu prehranu ako je potrebno, uz pomoć štrcaljke).

Granule za oralnu suspenziju mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

Za upute o rekonstituciji lijeka prije primjene i primjenu putem sonde za enteralnu prehranu vidjeti dio 6.6.

Upute za primjenu oralne suspenzije:

Bocu treba izvaditi iz hladnjaka 15 minuta prije primjene i nježno je protresti desetak puta. Nakon rekonstitucije oralna suspenzija smije se primijeniti isključivo uz pomoć štrcaljke za usta i nastavka za bocu, koje bolesniku daje zdravstveni radnik. Bocu nakon svake primjene treba vratiti u hladnjak.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje uključuju teški angioedem (vidjeti dio 4.8). Ako tijekom liječenja fidaksomicinom nastupi jaka alergijska reakcija, potrebno je prekinuti primjenu lijeka i poduzeti odgovarajuće mjere.

U nekih bolesnika u kojih se javljaju reakcije preosjetljivosti također je prijavljena alergija na druge makrolide. Fidaksomicin treba uzimati s oprezom u bolesnika s poznatom alergijom na makrolide.

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Zbog ograničenih kliničkih podataka, fidaksomicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pseudomembranski kolitis, fulminantna ili životno opasna infekcija uzrokovana bakterijom *C. difficile*

Zbog ograničenih kliničkih podataka, fidaksomicin treba primjenjivati s oprezom u bolesnika s pseudomembranskim kolitisom, fulminantnom ili životno opasnom infekcijom uzrokovanom bakterijom *C. difficile*.

Istovremena primjena jakih inhibitora P-glikoproteina

Ne preporučuje se istovremena primjena jakih inhibitora P-glikoproteina kao što su ciklosporin, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, verapamil, dronedaron i amiodaron (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Ako se fidaksomicin primjenjuje istovremeno s jakim inhibitorima P-glikoproteina, preporučuje se oprez.

DIFICLIR sadrži natrij

DIFICLIR sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u 5 ml suspenzije, tj. zanemarive količine natrija.

Pedijatrijska populacija

U kliničkim je ispitivanjima fidaksomicinu bio izložen samo jedan pedijatrijski bolesnik mlađi od 6 mjeseci i nijedan bolesnik tjelesne težine manje od 4 kg. Stoga fidaksomicin treba primjenjivati uz oprez u tih bolesnika.

Testiranje na kolonizaciju bakterijom *C. difficile* ili na toksin se ne preporučuje u djece mlađe od 1 godine zbog visoke stope asimptomatske kolonizacije, osim ako je prisutna teška dijareja u dojenčadi s faktorima rizika za stazu poput Hirschsprungove bolesti, operirane analne atrezije ili drugih teških poremećaja motiliteta. Potrebno je uvijek tražiti drugu etiologiju i dokazati enterokolitis uzrokovan bakterijom *C. difficile*.

Sadržaj natrijeva benzoata

Ovaj lijek sadrži 2,5 mg natrijeva benzoata (E211) u jednom ml oralne suspenzije. Natrijev benzoat (E211) može pojačati žuticu u novorođenčadi (u dobi do 4 tjedna).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak P-gp inhibitora na fidaksomicin

Fidaksomicin je supstrat P-gp-a. Istovremena primjena jednokratnih doza inhibitora P-gp-a ciklosporina A i fidaksomicina u zdravih dobrovoljaca rezultirala je četverostrukim povećanjem C_{max} i dvostrukim povećanjem AUC-a fidaksomicina te povećanjem C_{max} glavnog djelatnog metabolita OP-1118 za 9,5 puta i AUC-a za 4 puta. Budući da klinička važnost ovog povećanja izloženosti nije jasna, ne preporučuje se istovremena primjena jakih inhibitora P-gp-a, kao što su ciklosporin, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, verapamil, dronedaron i amiodaron (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Učinak fidaksomicina na P-gp supstrate

Fidaksomicin može blago do umjereno inhibirati crijevni P-gp.

Fidaksomicin (200 mg dvaput na dan) imao je mali, ali ne i klinički važan učinak na izloženost digoksinu. Međutim, ne može se isključiti jači učinak na supstrate P-gp-a s nižom bioraspoloživostu koji su osjetljivi na inhibiciju crijevnog P-gp-a, kao što je dabigatraneteksilat.

Učinak fidaksomicina na ostale prijenosnike

Fidaksomicin nema klinički značajan učinak na izloženost rosuvastatinu, supstratu za prijenosnike OATP2B1 i BCRP. Istovremena primjena 200 mg fidaksomicina dva puta dnevno i jedne doze od 10 mg rosuvastatina kod zdravih ispitanika nisu imali klinički značajan utjecaj na AUC_{inf} rosuvastatina.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni fidaksomicina u trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak s obzirom na reprodukciju toksičnost. Kao mjeru opreza, bolje je izbjegavati primjenu fidaksomicina tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se fidaksomicin i njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Iako se u dojene novorođenčadi/dojenčadi ne očekuju nikakvi učinci, budući da je sistemska izloženost fidaksomicinu niska, rizik za novorođenčad/dojenčad ne može se isključiti. Potrebno je odlučiti hoće li se prekinuti dojenje ili će se trajno/privremeno prekinuti terapija fidaksomicinom, pri čemu treba uzeti u obzir korist od dojenja za dijete i korist od terapije za ženu.

Plodnost

U ispitivanjima na štakorima, fidaksomicin nije imao utjecaja na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

DIFICLIR ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće nuspojave su povraćanje (1,2%), mučnina (2,7%) i konstipacija (1,2%).

Tablični popis nuspojava

Tablica 2 prikazuje nuspojave povezane s primjenom fidaksomicina dvaput na dan zbog liječenja infekcije izazvane *C. difficile*, koje su bile zabilježene u najmanje dva bolesnika, prema klasifikaciji organskih sustava.

Učestalost nuspojava definira se na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 2: Nuspojave

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Nepoznata učestalost
Poremećaji imunološkog sustava		osip, svrbež	reakcije preosjetljivosti (angioedem, dispneja)
Poremećaji metabolizma i prehrane		smanjen apetit	
Poremećaji živčanog sustava		omaglica, glavobolja, disgeuzija	
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje, mučnina, zatvor	distenzija trbuha, flatulencija, suha usta	

Opis odabranih nuspojava

Akutne reakcije preosjetljivosti, kao što su angioedem i dispneja, bile su prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost fidaksomicina ocjenjivale su se u 136 bolesnika u dobi od rođenja do manje od 18 godina. Očekuje se da će učestalost, vrsta i težina nuspojava u djece biti jednake onima u odraslih. Uz nuspojave navedene u Tablici 1 prijavljena su i dva slučaja urtikarije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nije bilo prijavljenih nuspojava za slučajeve akutnog predoziranja tijekom kliničkih ispitivanja ili iz podataka dobivenih nakon stavljanja lijeka u promet. Ipak, ne može se isključiti mogućnost nuspojava pa se preporučuju opće suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antidiaroići, crijevna protuupalna/antiinfektivna sredstva, antibiotici, ATK oznaka: A07AA12

Mehanizam djelovanja

Fidaksomicin je antibiotik koji pripada skupini makrocikličkih antibakterijskih lijekova. Fidaksomicin je baktericidan i inhibira sintezu RNK bakterijskom RNK-polimerazom. Fidaksomicin ometa RNK-polimerazu na različitom mjestu od rifamicina. Do inhibicije RNK-polimeraze klostridija dolazi pri koncentraciji koja je 20 puta niža od one za enzim *E. coli* (1 μM nasuprot 20 μM), što djelomično objašnjava značajnu specifičnost djelovanja fidaksomicina. Pokazalo se da fidaksomicin *in vitro* inhibira stvaranje spora *C. difficile*.

Farmakokinetički/farmakodinamički (PK/PD) odnos

Fidaksomicin je lijek s lokalnim djelovanjem. Budući da je topikalno sredstvo, sistemski farmakokinetički/farmakodinamički odnos ne može se ustanoviti, međutim, podaci *in vitro* pokazuju da fidaksomicin ima vremenski ovisno baktericidno djelovanje i da je vrijeme u kojem je koncentracija fidaksomicina iznad njegove minimalne inhibitorne koncentracije (MIK) parametar koji najbolje predviđa kliničku djelotvornost.

Granične vrijednosti

Fidaksomicin je lijek s topikalnim djelovanjem koji se ne može primjenjivati za liječenje sistemskih infekcija; stoga utvrđivanje kliničkih graničnih vrijednosti nije svrsishodno. Epidemiološka granična vrijednost za fidaksomicin i *C. difficile*, pomoću koje se populacija divljeg tipa razlikuje od izolata s osobinama stečene rezistencije, iznosi $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobni spektar

Fidaksomicin je antimikrobni lijek uskog spektra s baktericidnim djelovanjem na *C. difficile*. MİK₉₀ fidaksomicina za *C. difficile* iznosi 0,25 mg/l, a MİK₉₀ njegovog glavnog metabolita, OP-1118, iznosi 8 mg/l. Gram negativni mikroorganizmi nisu intrinzički osjetljivi na fidaksomicin.

Učinak na crijevnu floru

Ispitivanja su pokazala da liječenje fidaksomicinom nije utjecalo na koncentracije vrste *Bacteroides* kao ni na druge glavne mikrobiote u stolici bolesnika s infekcijom uzrokovanom *C. difficile*.

Mehanizam rezistencije

Nisu poznati prijenosni elementi koji sudjeluju u stvaranju rezistencije na fidaksomicin. Također, nije otkrivena niti ukrižena rezistencija na neku drugu skupinu antibiotika uključujući β-laktame, makrolide, metronidazol, kinolone, rifampin i vankomicin. Posebne mutacije RNK-polimeraze povezane su sa smanjenom osjetljivošću na fidaksomicin.

Klinička djelotvornost u odraslih

Stopa povrata infekcije u razdoblju od 30 dana nakon liječenja procijenjena je kao sekundarna mjera ishoda u pivotalnim kliničkim ispitivanjima provedenima u odraslih bolesnika koji su uzimali lijek u obliku tableta. Stopa povrata (uključujući relapse) bila je značajno niža uz primjenu fidaksomicina (14,1% nasuprot 26,0% uz 95% CI od [-16,8%, -6,8%]). Međutim, kako ta klinička ispitivanja nisu bila prospektivno ustrojena, nije se mogla dokazati prevencija ponovne infekcije novim sojem.

Opis populacije bolesnika u kliničkim ispitivanjima provedenima u odraslih

U dva pivotalna klinička ispitivanja u bolesnika s infekcijom uzrokovanom bakterijom *C. difficile*, 47,9% (479/999) bolesnika (populacija liječena prema protokolu) bilo je u dobi od 65 ili više godina, a 27,5% (275/999) bolesnika bilo je liječeno istovremeno primijenjenim antibioticima tijekom razdoblja ispitivanja. Na početku ispitivanja, 24% bolesnika zadovoljilo je najmanje jedan od sljedeća tri kriterija za bodovanje težine bolesti: tjelesna temperatura >38,5°C, broj leukocita >15 000 ili vrijednost kreatinina ≥1,5 mg/dl. Bolesnici s fulminantnim kolitisom i bolesnici s višestrukim epizodama (što je bilo definirano kao više od jedne epizode u prethodna 3 mjeseca) infekcije uzrokovane bakterijom *C. difficile* nisu bili uključeni u ispitivanja.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost fidaksomicina u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do manje od 18 godina ocjenjivale su se u multicentričnom, randomiziranom ispitivanju s paralelnim skupinama zaslijepljenom za ispitivača, u kojem je 148 bolesnika randomizirano za liječenje fidaksomicinom ili vankomicinom u omjeru 2:1. Ukupno je randomizirano 30 bolesnika u dobi od rođenja do < 2 godine, 49 bolesnika u dobi od 2 do < 6 godina, 40 bolesnika u dobi od 6 do < 12 godina i 29 bolesnika u dobi od 12 do < 18 godina. Potvrđen klinički odgovor 2 dana nakon završetka liječenja bio je sličan u skupini liječenoj fidaksomicinom i onoj liječenoj vankomicinom (77,6% naspram 70,5%; točkovna razlika: 7,5%; 95% CI za razliku: -7,4%; 23,9%). Stopa povrata infekcije 30 dana nakon završetka liječenja bila je brojčano niža uz fidaksomicin (11,8% naspram 29,0%), no razlika u stopama nije bila statistički značajna (točkovna razlika: -15,8%; 95% CI za razliku: -34,5%; 0,5%). Oba su lijeka imala sličan profil sigurnosti.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nije poznato kakva je bioraspoloživost u ljudi. Nakon primjene 200 mg fidaksomicina u obliku filmom obloženih tableta u zdravih odraslih osoba, C_{max} iznosi približno 9,88 ng/ml, a AUC_{0-t} 69,5 ng-hr/ml, uz T_{max} od 1,75 sati. U bolesnika s infekcijom uzrokovanom *C. difficile*, prosječne vršne koncentracije fidaksomicina i njegovog metabolita OP-1118 u plazmi znaju biti dvostruko do

šesterostruko više nego u zdravih odraslih osoba. Akumulacija fidaksomicina i OP-1118 u plazmi bila je vrlo ograničena nakon primjene 200 mg fidaksomicina svakih 12 sati tijekom 10 dana.

C_{max} fidaksomicina u plazmi bila je 22% niža, a metabolita OP-1118 33% niža nakon obroka bogatog mastima u odnosu na njihove vrijednosti kod primjene fidaksomicina natašte, ali je stupanj izloženosti (AUC_{0-t}) bio ekvivalentan.

Fidaksomicin i metabolit OP-1118 supstrati su P-gp.

Ispitivanja *in vitro* su pokazala da su fidaksomicin i njegov metabolit OP-1118 inhibitori prijenosnika BCRP, MRP2 i OATP2B1, ali nisu njihovi supstrati.

U uvjetima kliničke primjene, fidaksomicin nema klinički značajan učinak na izloženost rosuvastatinu, supstratu za OATP2B1 i BCRP (vidjeti dio 4.5). Klinički značaj inhibicije MRP2 još nije poznat.

Distribucija

Volumen distribucije u ljudi nije poznat, zbog vrlo ograničene apsorpcije fidaksomicina.

Biotransformacija

Zbog niske razine sistemske apsorpcije fidaksomicina, nije provedena opsežna analiza metabolita u plazmi. Glavni metabolit, OP-1118, stvara se hidrolizom izobutirilnog estera. Ispitivanja metabolizma *in vitro* pokazala su da stvaranje OP-1118 ne ovisi o CYP450 enzimima. Taj metabolit također pokazuje antimikrobno djelovanje (vidjeti dio 5.1).

Fidaksomicin ne inducira i ne inhibira CYP450 enzime *in vitro*.

Eliminacija

Nakon primjene jednokratne doze od 200 mg fidaksomicina, veći dio primijenjene doze (više od 92%) bio je nađen u stolici u obliku fidaksomicina ili njegovog metabolita OP-1118 (66%). Glavni putevi eliminacije sistemske raspoloživog fidaksomicina nisu opisani. Eliminacija putem mokraće je zanemariva (<1%). Fidaksomicin nije utvrđen u ljudskoj mokraći, dok je OP-1118 utvrđen samo u vrlo niskim koncentracijama. Poluvijek fidaksomicina iznosi približno 8-10 sati.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Nakon primjene oralne suspenzije srednja vrijednost (SD) plazmatskih razina 1 - 5 sati nakon primjene doze u pedijatrijskih bolesnika u dobi od rođenja do manje od 18 godina iznosila je 34,60 (57,79) ng/ml za fidaksomicin i 102,38 (245,19) ng/ml za njegov glavni metabolit OP-1118.

Starije osobe

Čini se da su koncentracije u plazmi povišene u starijih (u dobi od 65 ili više godina). Koncentracije fidaksomicina i OP-1118 bile su približno dvaput veće u bolesnika u dobi od 65 ili više godina u usporedbi s bolesnicima mlađima od 65 godina. Ova se razlika ne smatra klinički značajnom.

Upalna bolest crijeva

Podaci iz otvorenog ispitivanja s jednom skupinom, provedenog u odraslih bolesnika s infekcijom uzrokovanom bakterijom *C. difficile* i istodobnom upalnom bolešću crijeva koji su uzimali lijek u obliku tableta, nisu ukazali na značajnu razliku u koncentracijama fidaksomicina ili njegova glavnog metabolita OP-1118 u plazmi bolesnika s upalnom bolešću crijeva u usporedbi s bolesnicima bez upalne bolesti crijeva u drugim ispitivanjima. Maksimalne koncentracije fidaksomicina i OP-1118 u plazmi bolesnika s infekcijom uzrokovanom bakterijom *C. difficile* i istodobnom upalnom bolešću crijeva bile su unutar raspona vrijednosti zabilježenih u bolesnika s infekcijom uzrokovanom bakterijom *C. difficile* koji nisu imali upalnu bolest crijeva.

Oštećenje funkcije jetre

Ograničeni podaci prikupljeni u ispitivanjima faze III u odraslih bolesnika s aktivnom kroničnom cirozom jetre koji su uzimali lijek u obliku tableta pokazali su da medijan koncentracija fidaksomicina u plazmi može biti približno dvaput, a metabolita OP-1118 približno triput veći nego u bolesnika bez ciroze.

Oštećenje funkcije bubrega

Ograničeni podaci prikupljeni u odraslih bolesnika koji su uzimali lijek u obliku tableta pokazuju da nema velike razlike u koncentraciji fidaksomicina i OP-1118 u plazmi između bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina <50 ml/min) i bolesnika s normalnom funkcijom bubrega (klirens kreatinina ≥50 ml/min).

Spol, tjelesna težina i rasa

Ograničeni podaci pokazuju da spol, tjelesna težina i rasa nemaju velikog utjecaja na koncentracije fidaksomicina i OP-1118 u plazmi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

Parametri reproduktivne funkcije i plodnosti nisu bili statistički značajno različiti u štakora koji su primali fidaksomicin u dozama do 6,3 mg/kg na dan (intravenski).

Kod juvenilnih životinja nisu opaženi ciljni organi za toksičnost, a u nekliničkim ispitivanjima nisu zabilježeni nikakvi važni potencijalni rizici koji bi mogli biti relevantni za pedijatrijske bolesnike.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

mikrokristalična celuloza
natrijev škroboglikolat
ksantanska guma
citrarna kiselina
natrijev citrat
natrijev benzoat (E211)
sukraloza
aroma miješanog bobičastog voća

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Rekonstituirana suspenzija stabilna je tijekom 12 dana u hladnjaku (2°C - 8°C).

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije vidjeti dio 6.3.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena boca s polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu u aluminijskoj vrećici, koja sadrži 7,7 g granula za oralnu suspenziju.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

DIFICLIR granule za oralnu suspenziju treba prije izdavanja bolesniku rekonstituirati ljekarnik ili neki drugi zdravstveni radnik. Bolesnici ili njegovatelji ne smiju pripremati oralnu suspenziju kod kuće.

Upute za rekonstituciju:

1. Protresite staklenu bocu da biste se uvjerali da se granule slobodno kreću i da se nisu slijepile.
2. Odmjerite 105 ml pročišćene vode i dodajte je u staklenu bocu. Imajte na umu da nije ustanovljena stabilnost granula fidaksomicina suspendiranih u mineralnoj vodi, vodi iz slavine ili drugim tekućinama.
3. Zatvorite staklenu bocu i žustro je tresite najmanje 1 minutu.
4. Provjerite da u dobivenoj tekućini nema slijepljenih granula na dnu boce ni grudica. Ako primijetite slijepljene granule ili grudice, ponovno žustro tresite staklenu bocu najmanje 1 minutu.
5. Odložite bocu uspravno i ostavite je tako 1 minutu.
6. Uvjerite se da ste dobili homogenu suspenziju.
7. Zapišite datum isteka roka valjanosti rekonstituirane suspenzije na naljepnici boce (rok valjanosti rekonstituirane suspenzije je 12 dana).
8. Čuvajte bocu u hladnjaku (2°C - 8°C) prije i tijekom uporabe.
9. Za odmjeravanje točne doze odaberite odgovarajuću štrcaljku za usta i nastavak za bocu prikladan za izvlačenje tekućeg lijeka.

Nakon rekonstitucije suspenzija (110 ml) će biti bijela do žućkastobijela.

Zdravstveni radnik treba odabrati odgovarajuću komercijalno dostupnu štrcaljku za usta i nastavak za bocu prikladan za izvlačenje tekućeg lijeka kako bi bolesnik ili njegovatelj mogli odmjeriti točnu dozu. Nastavak za bocu mora biti prikladan za uporabu u kombinaciji s odabranom štrcaljkom za usta i veličinom odgovarati grlu boce, npr. nastavak koji se utisne u bocu (27 mm) ili univerzalni nastavak za bocu.

Ako liječenje fidaksomicinom započne u bolnici, a bolesnika se otpusti prije završetka liječenja, bolesniku treba dati oralnu suspenziju te odgovarajuću štrcaljku za usta i nastavak za bocu. Bolesnici ili njegovatelji ne smiju sami pripremati oralnu suspenziju kod kuće.

Preporučeni volumen štrcaljke za usta za odmjeravanje doze oralne suspenzije naveden je u sljedećoj tablici.

Tablica 3: Preporučeni volumen štrcaljke za usta za točno odmjeravanje doze

Propisani volumen doze	Preporučeni volumen štrcaljke za usta
1 ml	štrcaljka za usta od 1 ml
2 – 5 ml	štrcaljka za usta od 5 ml

Ako je moguće, graduacijsku oznaku na štrcaljki za usta koja odgovara propisanoj dozi trebalo bi označiti ili istaknuti (u skladu s tablicom za doziranje u dijelu 4.2).

Primjena putem sonde za enteralnu prehranu:

U slučaju primjene putem sonde za enteralnu prehranu zdravstveni radnik treba odabrati odgovarajuću komercijalno dostupnu sondu. Sonde za enteralnu prehranu načinjene od polivinilklorida (PVC) i

poliuretana (PUR) pokazale su se kompatibilnima s oralnom suspenzijom. Preporučene veličine sonda za enteralnu prehranu i volumen vode za ispiranje navode se u sljedećoj tablici.

Tablica 4: Preporučena veličina sonde za enteralnu prehranu i volumen za ispiranje

Preporučena veličina sonde (promjer)	Preporučeni volumen za ispiranje*
4 Fr	najmanje 1 ml
5 Fr	najmanje 2 ml
6 – 7 Fr	najmanje 3 ml
8 Fr	najmanje 4 ml

*Na temelju sonde duljine 120 cm

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfeldern
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/733/005

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 5. prosinca 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. kolovoza 2016

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

DIFICLIR 200 mg filmom obložene tablete

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Njemačka

DIFICLIR 40 mg/ml granule za oralnu suspenziju

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Njemačka

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove; prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

DIFICLIR 200 mg filmom obložene tablete
fidaksomicin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg fidaksomicina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 x 1 filmom obložena tableta
20 x 1 filmom obložena tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfeldern
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/733/003 100 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/11/733/004 20 x 1 filmom obložena tableta

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

dificlir 200 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

DIFICLIR 200 mg filmom obložene tablete
fidaksomicin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tillotts

3. ROK VALJANOSTI

EXP:

4. BROJ SERIJE

Lot:

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

DIFICLIR 40 mg/ml granule za oralnu suspenziju
fidaksomicin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml rekonstituirane suspenzije sadrži 40 mg fidaksomicina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev benzoat (E211). Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule za oralnu suspenziju

1 boca sadrži 7,7 g granula ili 110 ml oralne suspenzije nakon rekonstitucije

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije.

Dobro protresti prije primjene.

Koristite štrcaljku za usta i nastavak za bocu koje Vam je dao ljekarnik ili zdravstveni radnik.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP:

Rekonstituirana suspenzija može se čuvati 12 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Rekonstituirana suspenzija: čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/733/005

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

dificlir 40 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VREĆICA I BOCA

1. NAZIV LIJEKA

DIFICLIR 40 mg/ml granule za oralnu suspenziju
fidaksomicin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

1 ml rekonstituirane suspenzije sadrži 40 mg fidaksomicina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrijev benzoat (E211). Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule za oralnu suspenziju

1 boca sadrži 7,7 g granula ili 110 ml oralne suspenzije nakon rekonstitucije

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta nakon rekonstitucije.

Dobro protresti prije primjene.

Koristite štrcaljku za usta i nastavak za bocu koje Vam je dao ljekarnik ili zdravstveni radnik.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP:

Rekonstituirana suspenzija može se čuvati 12 dana.

Datum isteka roka valjanosti rekonstituirane otopine:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Rekonstituirana suspenzija: čuvati u hladnjaku.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Tillotts

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/11/733/005

13. BROJ SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

DIFICLIR 200 mg filmom obložene tablete fidaksomicin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je DIFICLIR i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati DIFICLIR
3. Kako uzimati DIFICLIR
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati DIFICLIR
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je DIFICLIR i za što se koristi

DIFICLIR je antibiotik koji sadrži djelatnu tvar fidaksomicin.

DIFICLIR filmom obložene tablete primjenjuju se u odraslih, adolescenata i djece tjelesne težine najmanje 12,5 kg za liječenje infekcije sluznice debelog crijeva prouzročene bakterijom koja se zove *Clostridioides difficile*. Posljedica ove ozbiljne bolesti može biti bolan i težak proljev. DIFICLIR djeluje tako što ubija te bakterije koje uzrokuju infekciju i pridonosi slabljenju proljeva koji prati tu infekciju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati DIFICLIR

Nemojte uzimati DIFICLIR

- Ako ste alergični na fidaksomicin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarnikom prije nego uzmete DIFICLIR:

Ako smatrate da možda imate jaku alergijsku reakciju, kao što je otežano disanje (dispneja), oticanje lica ili grla (angioedem), jaki osip, jaki svrbež (pruritus) ili jaka koprivnjača (urtikarija), prestanite uzimati DIFICLIR i hitno potražite medicinski savjet od Vašeg liječnika, ljekarnika ili u hitnoj službi Vaše lokalne bolnice (pogledajte dio 4).

Ako ste alergični na makrolide (vrsta antibiotika) potražite savjet svog liječnika prije uzimanja ovog lijeka. Liječnik će Vam reći je li ovaj lijek pogodan za Vas.

Ako imate tegobe s bubrezima ili jetrom, potražite savjet svog liječnika prije uzimanja ovog lijeka. Liječnik će Vam reći je li ovaj lijek pogodan za Vas.

Dostupni podaci o primjeni fidaksomicina u teškim slučajevima ove bolesti (npr. pseudomembranski kolitis) su ograničeni. Liječnik će znati je li Vaša bolest u kategoriji teških slučajeva i reći će Vam je li ovaj lijek pogodan za Vas.

Djeca i adolescenti

Nemojte dati ovaj lijek djeci čija je tjelesna težina manja od 12,5 kg jer je toj djeci potrebna smanjena doza. Za pravilno doziranje u tih bolesnika mogu se koristiti DIFICLIR granule za oralnu suspenziju.

Drugi lijekovi i DIFICLIR

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Na razine lijeka DIFICLIR u krvi mogu utjecati ostali lijekovi koje uzimate i DIFICLIR može utjecati na razine ostalih lijekova u krvi. Među tim lijekovima su, na primjer:

- ciklosporin (lijek koji se primjenjuje za potiskivanje imunoloških reakcija u Vašem tijelu, a daje se, npr. nakon presađivanja organa ili koštane srži, kod psorijaze ili ekcema ili reumatoidnog artritisa ili nefrotskog sindroma)
- ketokonazol (lijek koji se primjenjuje za liječenje gljivičnih infekcija)
- eritromicin (lijek koji se primjenjuje za liječenje infekcija uha, nosa, grla, dišnog sustava i kože)
- klaritromicin (lijek koji se primjenjuje za liječenje infekcija dišnog sustava, grla i sinusa, infekcija kože i tkiva i infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* povezanih s vriedom na dvanaesniku ili želucu)
- verapamil (lijek koji se primjenjuje za liječenje povišenog krvnog tlaka ili sprječavanje napadaja boli u prsnom košu ili se primjenjuje nakon srčanog udara da bi se spriječio sljedeći)
- dronedaron i amiodaron (lijekovi koji se primjenjuju za kontrolu srčanog ritma)
- dabigatraneteksilat (lijek koji se primjenjuje za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka nakon operacije ugradnje umjetnog kuka ili koljena)

Ne smijete primjenjivati DIFICLIR u kombinaciji s nekim od ovih lijekova, osim ako Vam liječnik nije savjetovao drugačije. Ako uzimate neki od ovih lijekova, molimo obratite se svom liječniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Trudnoća i dojenje

Ne smijete uzimati DIFICLIR ako ste trudni, osim ako Vam liječnik nije savjetovao drugačije.

To je zato što nije poznato može li fidaksomicin naškoditi Vašem djetetu.

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Iako nije poznato izlučuje li se fidaksomicin u majčino mlijeko, to se ne očekuje.

Ako dojite, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da bi DIFICLIR mogao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada s alatima ili strojevima.

DIFICLIR sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati DIFICLIR

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Standardno doziranje za bolesnike tjelesne težine najmanje 12,5 kg je jedna tableta (200 mg) dvaput na dan (jedna tableta svakih 12 sati) tijekom 10 dana (vidjeti Shemu 1 u nastavku).

Moguće je da vam je liječnik propisao alternativno doziranje. Preporuka za alternativno doziranje je primjena dvaput na dan od 1. do 5. dana. Nemojte uzeti tabletu na 6. dan, zatim od 7. do 25. dana uzmite tabletu jedanput na dan svaki drugi dan (također pogledajte Shemu 2 u nastavku).

Shema 1 – Standardno doziranje

DAN	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Jutro	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

Shema 2 – Alternativno doziranje

DAN	1	2	3	4	5					
Jutro	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
Večer	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
DAN	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg
DAN	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 filmom obložene tablete

- Bez tablete.

Progutajte tablete cijele uz čašu vode. DIFICLIR možete uzeti prije, tijekom ili nakon obroka.

Za bolesnike tjelesne težine manje od 12,5 kg treba koristiti DIFICLIR granule za oralnu suspenziju. Taj oblik ovoga lijeka (oralna suspenzija) može biti prikladniji i za bolesnike tjelesne težine veće od 12,5 kg; upitajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ako uzmete više lijeka DIFICLIR nego što ste trebali

Ako ste uzeli više tableta nego što ste trebali, razgovarajte s liječnikom. Uzmite pakiranje lijeka sa sobom tako da liječnik zna što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti DIFICLIR

Uzmite tabletu čim se sjetite, osim ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu. U tom slučaju, preskočite propuštenu dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati DIFICLIR

Nemojte prestati uzimati DIFICLIR, osim ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Nastavite uzimati ovaj lijek sve dok ne završite liječenje, čak i ako se osjećate bolje.

Ako prerano prestanete uzimati ovaj lijek, infekcija se može vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Mogu se pojaviti jake alergijske reakcije uključujući probleme s disanjem (dispneja), oticanje lica ili grla (angioedem), jak osip ili jak svrbež (pruritus) (pogledajte dio 2). Ukoliko se pojave ovakve reakcije, prekinite uzimanje lijeka DIFICLIR i potražite hitni medicinski savjet od Vašeg liječnika, ljekarnika ili u hitnoj službi Vaše lokalne bolnice.

Najčešće nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) su:

- povraćanje
- mučnina
- zatvor

Druge moguće nuspojave su sljedeće:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- oslabljeni apetit
- omaglica, glavobolja
- suha usta, promjena osjeta okusa (disgeuzija)
- osjećaj nadutosti, vjetрови (flatulencija)
- osip, svrbež (pruritus)

Nuspojave **nepoznate učestalosti** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- oticanje lica i grla (angioedem), otežano disanje (dispneja)

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

- koprivnjača

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati DIFICLIR

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što DIFICLIR sadrži

- Djelatna tvar je fidaksomicin. Jedna filmom obložena tableta sadrži 200 mg fidaksomicina.
- Drugi sastojci su:
Jezgra tablete: mikrokristalična celuloza, prethodno gelirani škrob, hidroksipropilceluloza, butilhidroksitoluen, natrijev škroboglikolat i magnezijev stearat.
Ovojnica: poli(vinilni alkohol), titanijev dioksid (E171), talk, polietilenglikol i lecitin (soja)

Kako DIFICLIR izgleda i sadržaj pakiranja

DIFICLIR 200 mg filmom obložene tablete su tablete u obliku kapsule, bijele do gotovo bijele boje, s oznakom „FDX” na jednoj strani i „200” na drugoj strani.

DIFICLIR je dostupan u:

- 100 x 1 filmom obložena tableta u Al/Al perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze
- 20 x 1 filmom obložena tableta u Al/Al perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze

DIFICLIR je dostupan i u obliku granula za oralnu suspenziju.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Tillotts Pharma GmbH

Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

DIFICLIR 40 mg/ml granule za oralnu suspenziju fidaksomicin

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je DIFICLIR i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati DIFICLIR
3. Kako uzimati DIFICLIR
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati DIFICLIR
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je DIFICLIR i za što se koristi

DIFICLIR je antibiotik koji sadrži djelatnu tvar fidaksomicin.

DIFICLIR oralna suspenzija primjenjuju se u odraslih, adolescenata i djece u dobi od rođenja do manje od 18 godina starosti za liječenje infekcije sluznice debelog crijeva prouzročene bakterijom koja se zove *Clostridioides difficile*. Posljedica ove ozbiljne bolesti može biti bolan i težak proljev. DIFICLIR djeluje tako što ubija te bakterije koje uzrokuju infekciju i pridonosi slabljenju proljeva koji prati tu infekciju.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati DIFICLIR

Nemojte uzimati DIFICLIR

- Ako ste alergični na fidaksomicin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete DIFICLIR:

Ako smatrate da možda imate jaku alergijsku reakciju, kao što je otežano disanje (dispneja), oticanje lica ili grla (angioedem), jaki osip, jaki svrbež (pruritus) ili jaka koprivnjača (urtikarija), prestanite uzimati DIFICLIR i hitno potražite medicinski savjet od Vašeg liječnika, ljekarnika ili u hitnoj službi Vaše lokalne bolnice (pogledajte dio 4).

Ako ste alergični na makrolide (vrsta antibiotika) potražite savjet svog liječnika prije uzimanja ovog lijeka. Liječnik će Vam reći je li ovaj lijek pogodan za Vas.

Ako imate tegobe s bubrezima ili jetrom, potražite savjet svog liječnika prije uzimanja ovog lijeka. Liječnik će Vam reći je li ovaj lijek pogodan za Vas.

Dostupni podaci o primjeni fidaksomicina u teškim slučajevima ove bolesti (npr. pseudomembranski kolitis) su ograničeni. Liječnik će znati je li Vaša bolest u kategoriji teških slučajeva i reći će Vam je li ovaj lijek pogodan za Vas.

Drugi lijekovi i DIFICLIR

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Na razine lijeka DIFICLIR u krvi mogu utjecati ostali lijekovi koje uzimate i DIFICLIR može utjecati na razine ostalih lijekova u krvi. Među tim lijekovima su, na primjer:

- ciklosporin (lijek koji se primjenjuje za potiskivanje imunoloških reakcija u Vašem tijelu, a daje se, npr. nakon presađivanja organa ili koštane srži, kod psorijaze ili ekcema ili reumatoidnog artritisa ili nefrotskog sindroma)
- ketokonazol (lijek koji se primjenjuje za liječenje gljivičnih infekcija)
- eritromicin (lijek koji se primjenjuje za liječenje infekcija uha, nosa, grla, dišnog sustava i kože)
- klaritromicin (lijek koji se primjenjuje za liječenje infekcija dišnog sustava, grla i sinusa, infekcija kože i tkiva i infekcija bakterijom *Helicobacter pylori* povezanih s vrijedom na dvanaesniku ili želucu)
- verapamil (lijek koji se primjenjuje za liječenje povišenog krvnog tlaka ili sprječavanje napadaja boli u prsnoj koži ili se primjenjuje nakon srčanog udara da bi se spriječio sljedeći)
- dronedaron i amiodaron (lijekovi koji se primjenjuju za kontrolu srčanog ritma)
- dabigatraneteksilat (lijek koji se primjenjuje za sprječavanje stvaranja krvnih ugrušaka nakon operacije ugradnje umjetnog kuka ili koljena)

Ne smijete primjenjivati DIFICLIR u kombinaciji s nekim od ovih lijekova, osim ako Vam liječnik nije savjetovao drugačije. Ako uzimate neki od ovih lijekova, molimo obratite se svom liječniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek.

Trudnoća i dojenje

Ne smijete uzimati DIFICLIR ako ste trudni, osim ako Vam liječnik nije savjetovao drugačije.

To je zato što nije poznato može li fidaksomicin naškoditi Vašem djetetu.

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Iako nije poznato izlučuje li se fidaksomicin u majčino mlijeko, to se ne očekuje.

Ako dojite, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da bi DIFICLIR mogao utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada s alatima ili strojevima.

DIFICLIR sadrži natrijev benzoat (E211)

Ovaj lijek sadrži 2,5 mg natrijeva benzoata (E211) u jednom ml oralne suspenzije. Natrijev benzoat (E211) može pojačati žuticu (žutilo kože i očiju) u novorođenčadi (do 4 tjedna starosti).

DIFICLIR sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u 5 ml suspenzije, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati DIFICLIR

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite s Vašim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Liječnik će odrediti dozu na temelju Vaše tjelesne težine.

Preporučena doza za bolesnike tjelesne težine najmanje 12,5 kg je 200 mg (5 ml oralne suspenzije) dvaput na dan (jedanput svakih 12 sati) tijekom 10 dana. Za odrasle i stariju djecu (npr. adolescente) možda će biti prikladniji drugi oblik ovog lijeka (tablete); upitajte svog liječnika ili ljekarnika. Preporučena doza za djecu prema tjelesnoj težini je sljedeća:

Raspon bolesnikove tjelesne težine	Doza u mg (svakih 12 sati)	Volumen oralne suspenzije fidaksomicina (svakih 12 sati)
< 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

DIFICLIR možete uzeti prije, tijekom ili nakon obroka.

Kako primijeniti DIFICLIR koristeći štrcaljku za usta

Vaš ljekarnik ili zdravstveni radnik pripremit će DIFICLIR oralnu suspenziju prije nego što Vam je daju. Ako ne dobijete lijek u obliku suspenzije, obratite se svom ljekarniku ili zdravstvenom radniku.

Upute za uporabu:

Upotrijebite štrcaljku za usta i nastavak za bocu koje Vam je dao ljekarnik ili zdravstveni radnik kako biste bili sigurni da ćete odmjeriti točnu količinu. Ako niste dobili štrcaljku za usta i nastavak za bocu, obratite se svom ljekarniku ili zdravstvenom radniku.

Ljekarnik će Vam reći kako odmjeriti dozu lijeka uz pomoć štrcaljke za usta. Prije primjene DIFICLIR suspenzije pročitajte upute u nastavku.

1. Izvadite bocu iz hladnjaka 15 minuta prije primjene.
2. Nakon 15 minuta nježno protresite bocu 10 puta, a zatim je postavite uspravno i ostavite tako 1 minutu.
3. Uvjerite se da je tekućina jednolična i da ne sadrži grudice (tj. da je homogena).
4. Skinite zatvarač i pričvrstite nastavak na bocu u skladu s uputama koje Vam je dao ljekarnik ili zdravstveni radnik.
5. Uvedite vrh štrcaljke za usta u nastavak za bocu dok se čvrsto ne uglavi.
6. Preokrenite bocu 3 puta, a zatim je okrenite tako da je štrcaljka s donje strane.
7. Povucite klip štrcaljke za usta da biste iz preokrenute boce izvukli količinu lijeka koju Vam je propisao liječnik.
8. Ostavite štrcaljku uglavlenu u nastavak i vratite bocu u uspravan položaj, pazeći pritom da se klip ne pomakne. Nježno izvadite štrcaljku iz nastavka za bocu i uvjerite se da ste odmjerili odgovarajuću dozu.
9. Polako istiskujte oralnu suspenziju izravno u bolesnikova usta, sve dok ne primijenite sav tekući lijek iz štrcaljke.
10. Ako ste dobili nastavak koji se utisne u bocu, ostavite ga u grlu boce ili slijedite upute svog ljekarnika ili zdravstvenog radnika.
11. Nakon primjene spremite preostalu suspenziju u hladnjak.
12. Da biste štrcaljku za usta mogli kasnije ponovno upotrijebiti, isperite je toplom pitkom vodom (najmanje 3 puta ili dok iz nje ne počne izlaziti čista voda). Osušite vanjske i unutarnje površine što je više moguće. Ostavite štrcaljku da se osuši prije sljedeće uporabe.

Ako ste počeli primjenjivati ovaj lijek u bolnici, Vaš ljekarnik ili zdravstveni radnik dat će Vam suspenziju, štrcaljku za usta i nastavak za bocu pri otpustu iz bolnice.

Ako uzmete više lijeka DIFICLIR nego što ste trebali

Ako ste uzeli više oralne suspenzije nego što ste trebali, razgovarajte s liječnikom. Uzmite pakiranje lijeka sa sobom tako da liječnik zna što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti DIFICLIR

Uzmite oralnu suspenziju čim se sjetite, osim ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu. U tom slučaju, preskočite propuštenu dozu. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati DIFICLIR

Nemojte prestati uzimati DIFICLIR, osim ako Vam to nije savjetovao liječnik.

Nastavite uzimati ovaj lijek sve dok ne završite liječenje, čak i ako se osjećate bolje.

Ako prerano prestanete uzimati ovaj lijek, infekcija se može vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Mogu se pojaviti jake alergijske reakcije uključujući probleme s disanjem (dispneja), oticanje lica ili grla (angioedem), jak osip ili jak svrbež (pruritus) (pogledajte dio 2). Ukoliko se pojave ovakve reakcije, prekinite uzimanje lijeka DIFICLIR i potražite hitni medicinski savjet od Vašeg liječnika, ljekarnika ili u hitnoj službi Vaše lokalne bolnice.

Najčešće nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) su:

- povraćanje
- mučnina
- zatvor

Druge moguće nuspojave su sljedeće:

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- oslabljeni apetit
- omaglica, glavobolja
- suha usta, promjena osjeta okusa (disgeuzija)
- osjećaj nadutosti, vjetrovi (flatulencija)
- osip, svrbež (pruritus)

Nuspojave **nepoznate učestalosti** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- oticanje lica i grla (angioedem), otežano disanje (dispneja)

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

- koprivnjača

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojave: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati DIFICLIR

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

DIFICLIR ćete dobiti u obliku suspenzije, koju možete čuvati do 12 dana. Čuvajte ga u hladnjaku (2°C - 8°C). Nemojte primijeniti suspenziju nakon isteka roka valjanosti koji je zapisan na naljepnici boce.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što DIFICLIR sadrži

- Djelatna tvar je fidaksomicin.
- Drugi sastojci su: mikrokristalična celuloza, natrijev škroboglikolat, ksantanska guma, citratna kiselina, natrijev citrat, natrijev benzoat (pogledjate dio 2.), sukraloza i aroma miješanog bobičastog voća

Kako DIFICLIR izgleda i sadržaj pakiranja

DIFICLIR dolazi u smeđoj staklenoj boci u obliku bijelih do žućkastobijelih granula za oralnu suspenziju. Ljekarnik ili zdravstveni radnik dat će Vam DIFICLIR u obliku bijele do žućkastobijele suspenzije.

Pakiranje ne sadrži štrcaljku za usta ni nastavak za bocu koji se koriste s ovim lijekom. Njih će Vam dati Vaš ljekarnik ili drugi zdravstveni radnik.

DIFICLIR je dostupan i u obliku filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Njemačka

Proizvođač

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Njemačka

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Upute za rekonstituciju:

1. Protresite staklenu bocu da biste se uvjerali da se granule slobodno kreću i da se nisu slijepile.

2. Odmjerite 105 ml pročišćene vode i dodajte je u staklenu bocu. Imajte na umu da nije ustanovljena stabilnost granula fidaksomicina suspendiranih u mineralnoj vodi, vodi iz slavine ili drugim tekućinama.
3. Zatvorite staklenu bocu i žustro je tresite najmanje 1 minutu.
4. Provjerite da u dobivenoj tekućini nema slijepljenih granula na dnu boce ni grudica. Ako primijetite slijepljene granule ili grudice, ponovno žustro tresite staklenu bocu najmanje 1 minutu.
5. Odložite bocu uspravno i ostavite je tako 1 minutu.
6. Uvjerite se da ste dobili homogenu suspenziju.
7. Zapišite datum isteka roka valjanosti rekonstituirane suspenzije na naljepnici boce (rok valjanosti rekonstituirane suspenzije je 12 dana).
8. Čuvajte bocu u hladnjaku (2°C - 8°C) prije i tijekom uporabe.
9. Za odmjeravanje točne doze odaberite odgovarajuću štrcaljku za usta i nastavak za bocu prikladan za izvlačenje tekućeg lijeka.

Nakon rekonstitucije suspenzija (110 ml) će biti bijela do žućkastobijela.

Zdravstveni radnik treba odabrati odgovarajuću komercijalno dostupnu štrcaljku za usta i nastavak za bocu prikladan za izvlačenje tekućeg lijeka kako bi bolesnik ili njegovatelj mogli odmjeriti točnu dozu. Nastavak za bocu mora biti prikladan za uporabu u kombinaciji s odabranom štrcaljkom za usta i veličinom odgovarati grlu boce, npr. nastavak koji se utisne u bocu (27 mm) ili univerzalni nastavak za bocu.

Ako liječenje fidaksomicinom započne u bolnici, a bolesnika se otpusti prije završetka liječenja, bolesniku treba dati oralnu suspenziju te odgovarajuću štrcaljku za usta i nastavak za bocu. Bolesnici ili njegovatelji ne smiju sami pripremati oralnu suspenziju kod kuće.

Preporučeni volumen štrcaljke za usta za odmjeravanje doze oralne suspenzije naveden je u sljedećoj tablici.

Tablica 3: Preporučeni volumen štrcaljke za usta za točno odmjeravanje doze

Propisani volumen doze	Preporučeni volumen štrcaljke za usta
1 ml	štrcaljka za usta od 1 ml
2 – 5 ml	štrcaljka za usta od 5 ml

Ako je moguće, graduacijsku oznaku na štrcaljki za usta koja odgovara propisanoj dozi trebalo bi označiti ili istaknuti (u skladu s tablicom za doziranje u dijelu 3.).

Primjena putem sonde za enteralnu prehranu:

U slučaju primjene putem sonde za enteralnu prehranu zdravstveni radnik treba odabrati odgovarajuću komercijalno dostupnu sondu. Sonde za enteralnu prehranu načinjene od polivinilklorida (PVC) i poliuretana (PUR) pokazale su se kompatibilnima s oralnom suspenzijom. Preporučene veličine sonda za enteralnu prehranu i volumen vode za ispiranje navode se u sljedećoj tablici.

Preporučena veličina sonde za enteralnu prehranu i volumen za ispiranje

Preporučena veličina sonde (promjer)	Preporučeni volumen za ispiranje*
4 Fr	najmanje 1 ml
5 Fr	najmanje 2 ml
6 – 7 Fr	najmanje 3 ml
8 Fr	najmanje 4 ml

*Na temelju sonde duljine 120 cm