

DODATAK I
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

DIFICLIR 200 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta sadrži 200 mg fidaksomicina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

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

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

DIFICLIR je indiciran u odraslih za liječenje infekcije izazvane bakterijom *Clostridium difficile*, također poznate pod nazivom proljev uzrokovan *C. difficile* (vidjeti dio 5.1).

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

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli i starije osobe (≥ 65 godina)

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

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost fidaksomicina u djece u dobi do 18 godina nije još ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

Oštećenje funkcije bubrega

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

Način primjene

DIFICLIR je namijenjen za peroralnu primjenu.

DIFICLIR se može 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

Prijavljene su reakcije preosjetljivosti koje uključuju teški angioedem. Ako tijekom liječenja Difliclirom 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.

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).

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

Nema podataka o bolesnicima s istovremenom upalnom bolešću crijeva. U tih bolesnika fidaksomicin treba primjenjivati s oprezom zbog rizika od pojačane apsorpcije i mogućeg rizika od sistemskih nuspojava.

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).

Opis populacije bolesnika u kliničkim ispitivanjima

U dva 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 $>38,5^{\circ}\text{C}$, broj leukocita $>15\ 000$ ili vrijednost kreatinina $\geq 1,5$ 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* bili su isključeni iz ispitivanja.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak P-gp inhibitora na fidaksomicin

Fidaksomicin je supstrat P-gp. Istovremena primjena jednokratnih doza inhibitora P-gp ciklosporina A i lijeka DIFICLIR 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, kao što su ciklosporin, ketokonazol, eritromicin, klaritromicin, verapamil, dronedaron i amiodaron.

Učinak fidaksomicina na P-gp supstrate

Fidaksomicin može blago do umjereno inhibirati crijevni P-gp. DIFICLIR (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 s nižom bioraspoloživostu koji su osjetljivi na inhibiciju crijevnog P-gp, kao što je dabigatran eteksilat.

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 lijeka DIFICLIR 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 lijekom DIFICLIR, 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 na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil lijeka DIFICLIR temelji se na podacima o 564 bolesnika s infekcijom uzrokovanom *C. difficile* liječenih fidaksomicinom u ispitivanjima faze III.

Najčešće nuspojave povezane s liječenjem bile su povraćanje (1,2%), mučnina (2,7%) i konstipacija (1,2%).

Tablični sažetak 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: Sažetak nuspojava prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava

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		vertoglavica, glavobolja, disgeuzija	
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje, mučnina, zatvor	distenzija trbuha, flatulencija, suha usta	
Poremećaji jetre i žuči		povišena alanin aminotransferaza	

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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#)

4.9 Predoziranje

Nema zabilježenih slučajeva akutnog predoziranja.

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 klasi 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 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 klasu antibiotika uključujući β -laktame, makrolide,

metronidazol, kinolone, rifampin i vankomicin. Posebne mutacije RNK-polimeraze povezane su sa smanjenom osjetljivošću na fidaksomicin.

Klinička djelotvornost

Stopa povrata infekcije u razdoblju od 30 dana nakon liječenja procijenjena je u glavnim kliničkim ispitivanjima 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.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka DIFICLIR u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u enterokolitisu uzrokovanom *C. difficile* (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

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. Još nije poznata klinička važnost tog nalaza.

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

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.

Ograničeni podaci prikupljeni u ispitivanjima faze III u bolesnika koji su imali aktivnu kroničnu cirozu 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.

Ograničeni podaci 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).

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).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tableta:

celuloza, mikrokristalična
škrob, prethodno geliran
hidroksipropilceluloza
butilhidroksitoluen
natrijev škroboglikolat
magnezijev stearat

Ovojnica:

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid
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

HDPE bočice od 30 ml s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu sa zaštitnom folijom; 20 filmom obloženih tableta po bočici.

HDPE bočice od 60 ml s polipropilenskim sigurnosnim zatvaračem za djecu sa zaštitnom folijom; 60 filmom obloženih tableta po bočici.

100 x 1 filmom obložena tableta u Al/Al perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze (10 filmom obloženih tableta po blisteru; 10 blistera po kutiji).

20 x 1 filmom obložena tableta u Al/Al perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze (10 filmom obloženih tableta po blisteru; 2 blistera po kutiji).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemska

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

EU/1/11/733/001-004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

05.12.2011.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{MM/GGGG}

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

DODATAK II

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemska

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**

Nositelj odobrenja će periodička izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim 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 dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjen RMP treba dostaviti:

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

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

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

20 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
100 x 1 filmom obložena tableta. 10 blistera s 10 filmom obloženih tableta.
20 x 1 filmom obložena tableta. 2 blistera s 10 filmom obloženih 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

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Astellas Pharma Europe B.V.

Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemska

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

EU/1/11/733/001 20 filmom obloženih tableta
EU/1/11/733/002 60 filmom obloženih tableta
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

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

dificlir

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

HDPE BOČICA

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

20 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih 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

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62

2333 BE Leiden
Nizozemska

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

EU/1/11/733/001 20 filmom obloženih tableta
EU/1/11/733/002 60 filmom obloženih tableta

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

PODACI KOJE_MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

DIFICLIR 200 mg filmom obložene tablete
fidaksomicin

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Astellas

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za korisnika

DIFICLIR 200 mg filmom obložene tablete fidaksomicin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

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 dodatne informacije

1. Što je DIFICLIR i za što se koristi

DIFICLIR je antibiotik koji sadrži djelatnu tvar fidaksomicin.

DIFICLIR se primjenjuje u odraslih za liječenje infekcije sluznice debelog crijeva prouzročene bakterijom koja se zove *Clostridium 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 djelatnu tvar fidaksomicin ili neki drugi sastojak lijeka DIFICLIR (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što počnete uzimati DIFICLIR.

Ako smatrate da možda imate jaku alergijsku reakciju, kao što je otežano disanje (dispneja), oticanje lica ili grla (angioedem), jaki osip ili jaki svrbež (pruritus), prestanite uzimati Dificlir i odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

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.

Ako uz infekciju debelog crijeva također imate upalu crijeva (upalnu bolest crijeva), potražite savjet 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. pseudomembranozni 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

DIFICLIR se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata, jer nema podataka o njegovoj primjeni u ove populacije.

Drugi lijekovi i DIFICLIR

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

DIFICLIR može ometati djelovanje lijekova koji ulaze u interakciju s jednom bjelančevinom u Vašem tijelu, koja se zove P-glikoprotein. 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)
- dabigatran eteksilat (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 sa strojevima.

3. Kako uzimati DIFICLIR

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

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

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

Ako uzmete više lijeka DIFICLIR nego što ste trebali

Nije zabilježen niti jedan slučaj akutnog predoziranja.

Opreza radi, razgovarajte s liječnikom. Uzmite pakovanje lijeka sa sobom tako da liječnik zna što ste uzeli.

Ako ste zaboravili uzeti DIFICLIR

Uzmite tabletu čim se sjetite. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, 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.

Najčešće nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba) zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja bile su povraćanje, mučnina i 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)
- određene krvne pretrage mogu pokazati promjene u koncentraciji, npr. povišeni ili promijenjeni jetreni enzimi (alanin aminotransferaza)
- osip, svrbež (pruritus)

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

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

Prijavljivanje nuspojava

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

5. Kako čuvati DIFICLIR

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

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

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. Jedna 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, 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:

HDPE bočicama od 30 ml zatvorenima zatvaračem sa zaštitnom folijom; 20 filmom obloženih tableta po bočici.

HDPE bočicama od 60 ml zatvorenima zatvaračem sa zaštitnom folijom; 60 filmom obloženih tableta po bočici.

100 x 1 filmom obložena tableta u Al/Al perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze (10 filmom obloženih tableta po blisteru; 10 blistera po kutiji)

20 x 1 filmom obložena tableta u Al/Al perforiranim blisterima djeljivima na jedinične doze (10 filmom obloženih tableta po blisteru; 2 blistera po kutiji).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemska

Proizvođač

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Astellas Pharma B.V. Branch
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Lietuva

Astellas Pharma a/s
Denmark
Tel: +45 4343 0355

България

Астелас Фарма ЕООД
Тел.: +359 2 862 53 72

Luxembourg/Luxemburg

Astellas Pharma B.V. Branch
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 5580710

Česká republika

Astellas Pharma s.r.o.

Magyarország

Astellas Pharma Kft.

Tel: +420 236 080300

Danmark

Astellas Pharma a/s
Tlf: +45 43430355

Deutschland

Astellas Pharma GmbH
Tel: +49 (0)89 454401

Eesti

Astellas Pharma a/s
Denmark
Tel: +45 4343 0355

Ελλάδα

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Τηλ: +30 210 8189900

España

Astellas Pharma S.A.
Tel: +34 91 4952700

France

Astellas Pharma S.A.S.
Tél: +33 (0)1 55917500

Hrvatska

Astellas d.o.o.
Tel: + 385 1 670 01 02

Ireland

Astellas Pharma Co. Ltd.
Tel: +353 (0)1 4671555

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Astellas Pharma S.p.A.
Tel: +39 02 921381

Κύπρος

Astellas Pharmaceuticals AEBE
Ελλάδα
Τηλ: +30 210 8189900

Latvija

Astellas Pharma a/s
Denmark
Tel: +45 4343 0355

Tel.: +36 1577 8200

Malta

E.J. Busuttil Ltd.
Tel: +356 21 447184

Nederland

Astellas Pharma B.V.
Tel: +31 (0)71 5455745

Norge

Astellas Pharma
Tlf: +47 6676 4600

Österreich

Astellas Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 8772668

Polska

Astellas Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48 225451 111

Portugal

Astellas Farma, Lda.
Tel: +351 21 4401320

România

S.C.Astellas Pharma SRL
Tel: +40 (0)21 361 04 95/96/92

Slovenija

Astellas Pharma d.o.o.
Tel: +386 (0) 1 401 1400

Slovenská republika

Astellas Pharma s.r.o.
Tel: +421 2 4444 2157

Suomi/Finland

Astellas Pharma
Puh/Tel: +358 (0)9 85606000

Sverige

Astellas Pharma AB
Tel: +46 (0)40-650 15 00

United Kingdom

Astellas Pharma Ltd.
Tel: +44 (0) 203 379 8700

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

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

Dodatak IV

Znanstveni zaključci i temelji za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Obzirom na Izvještaj procjene PRAC-a o PSUR-u za Dificlir, znanstveni zaključci PRAC-a su kako slijedi:

Fidaksomicin je antibiotik koji spada u novu grupu makrolidnih antibakterijskih spojeva. Lijek je baktericid sa specifičnom aktivnošću na klostridijsku RNK polimerazu. Jedina indikacija je infekcija s *Clostridium difficile* (engl. *Clostridium difficile infection* - CDI) ili dijareja povezana s *C. difficile* (engl. *C. difficile-associated diarrhoea* - CDAD) u odraslih. Doziranje je sljedeće: 200 mg fidaksomicina se primjenjuje peroralno 2 puta na dan tijekom 10 dana; apsorpcija je jako ograničena.

Fidaksomicin je jasno utemeljen kao klinički "ne-inferioran" vankomicinu, trenutnom standardu za liječenje CDI-a. Dva velika randomizirana klinička ispitivanja faze 3 uspoređivala su fidaksomicin s vankomicinom. Ukupno 1147 ispitanika bilo je uključeno u 2 ispitivanja. Prosječna stopa kliničkog odgovora u ispitanika u kojih je primijenjen fidaksomicin za dva ispitivanja faze 3 je bila 88,0%. Dodatno, rizik recidiva je bio manji za fidaksomicin nego za vankomicin. Prosječna stopa recidiva za te dvije studije bila je 14,3% za fidaksomicin i 26,0% za vankomicin.

Sigurnosni profil dobiven u kliničkim ispitivanjima te iz post-marketinških podataka je povoljan. Važne nuspojave su različiti gastrointestinalni simptomi, glavobolja, omaglica i preosjetljivost. Tri dodatna izvještaja o mogućoj preosjetljivosti su bila navedena u trenutnom PSUR-u, iako nisu značajno izmijenila obilježja rizika. Preosjetljivost je bila uključena u CCDS (engl. *Company's core data sheet* - CCDS) i lokalne referentne informacije o sigurnosti za fidaksomicin u SAD-u, Kanadi, Australiji i EU. Dodatno, nositelj odobrenja je predložio da se doda upozorenje u SPC-u u dijelu 4.4 da bi se fidaksomicin trebao koristiti s oprezom u bolesnika s poznatom alergijom na makrolide, s obzirom da su neki od bolesnika s reakcijama preosjetljivosti već ranije imali u povijesti bolesti prijavljenu alergiju na makrolide. Budući da su antigenske determinante makrolida i cikličkih makromolekula, na koje su alergijske imunološke reakcije usmjerene, nepoznate, PRAC je prihvatio prijedlog i preporuku izmjena Odobrenja za stavljanje lijeka u promet unutar ovog PSUR-a.

CHMP se slaže sa znanstvenim zaključkom PRAC-a.

Temelji za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na osnovama znanstvenih zaključaka za Dificlir, CHMP je mišljenja da je omjer koristi i rizika za lijek koji sadrži djelatnu tvar fidaksomicin povoljan uz uvjet da se unesu preporučene izmjene u informacije o lijeku.

CHMP preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.