

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIFICLIR 200 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200 mg di fidaxomicina.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse a forma di capsula di 14 mm, di colore da bianco a biancastro, con impresso "FDX" su un lato e "200" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

DIFICLIR compresse rivestite con film è indicato per il trattamento delle infezioni da *Clostridioides difficile* (CDI) note anche come diarrea associata a *C. difficile* (CDAD) nei pazienti adulti e pediatrici con un peso corporeo di almeno 12,5 kg (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato di medicinali antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Dosaggio standard

La dose raccomandata è pari a 200 mg (una compressa) somministrati due volte al giorno (una volta ogni 12 ore) per 10 giorni (vedere paragrafo 5.1).

DIFICLIR 40 mg/ml granuli per sospensione orale può essere usato nei pazienti adulti che abbiano difficoltà ad ingerire le compresse

Dosaggio esteso-pulsato

Fidaxomicina compresse 200mg somministrate due volte al giorno per 1-5giorni (da non assumere al giorno 6), successivamente una volta al giorno a giorni alterni per 7-25 giorni (vedere paragrafo 5.1).

Se viene saltata una dose, tale dose mancata va assunta il prima possibile o, se vicina alla dose successiva, va saltata.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose. A causa dei dati clinici limitati in tale popolazione, fidaxomicina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose. A causa dei dati clinici limitati in tale popolazione, fidaxomicina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La dose raccomandata nei pazienti pediatrici con un peso di almeno 12,5 kg è pari a 200 mg somministrati due volte al giorno (una volta ogni 12 ore) per 10 giorni utilizzando le compresse rivestite con film o i granuli per sospensione orale.

Per i pazienti con un peso corporeo inferiore a 12,5 kg sono raccomandate dosi ridotte. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di DIFICLIR 40mg/ml granuli per sospensione orale.

Modo di somministrazione

DIFICLIR deve essere somministrato per via orale.

Le compresse rivestite con film devono essere deglutite intere con acqua.

Possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni di ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità, compreso angioedema severo (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento con fidaxomicina si verificano severe reazioni allergiche, la somministrazione deve essere sospesa e devono essere prese opportune misure.

Alcuni pazienti con reazioni di ipersensibilità hanno riferito una storia di allergia ai macrolidi.

Fidaxomicina deve essere usata con cautela in pazienti con allergia nota ai macrolidi.

Compromissione renale ed epatica

A causa dei limitati dati clinici, fidaxomicina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con severa compromissione renale o con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafo 5.2).

Colite pseudomembranosa, CDI fulminante o tale da causare pericolo di vita

A causa dei limitati dati clinici, fidaxomicina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con colite pseudomembranosa, con CDI fulminante o tale da causare pericolo di vita.

Co-somministrazione di potenti inibitori della glicoproteina-P

La co-somministrazione di potenti inibitori della glicoproteina-P quali ciclosporina, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, verapamil, dronedarone e amiodarone non è raccomandata (vedere paragrafi 4.5 e 5.2). Si consiglia cautela nel caso in cui fidaxomicina venga somministrata in concomitanza con potenti inibitori della glicoproteina-P.

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici, un solo paziente pediatrico di età inferiore ai 6 mesi è stato esposto a fidaxomicina. Di conseguenza, i pazienti di età inferiore ai 6 mesi devono essere trattati con cautela.

I test per la colonizzazione di *C. difficile* o della tossina non sono raccomandati nei bambini con meno di 1 anno a causa dell'alto tasso di colonizzazione asintomatica, salvo sia presente diarrea grave negli infanti con fattori di rischio per la stasi come nella malattia di Hirschsprung, nell'atresia anale operata o in altri gravi disturbi della motilità. Devono sempre essere cercate eziologie alternative e deve essere provata l'enterocolite da *C. difficile*.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti degli inibitori della P-gp su fidaxomicina

Fidaxomicina è un substrato della glicoproteina P (P-gp). La co-somministrazione di dosi singole dell'inibitore della P-gp ciclosporina A e di fidaxomicina in volontari sani ha comportato un aumento di 4 e 2 volte rispettivamente della C_{max} e dell'AUC di fidaxomicina e un aumento di 9,5 e 4 volte rispettivamente della C_{max} e dell'AUC del principale metabolita attivo OP-1118. Poiché la rilevanza clinica di questo aumento dell'esposizione non è chiara, la co-somministrazione di potenti inibitori della P-gp quali ciclosporina, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, verapamil, dronedarone e amiodarone non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Effetti della fidaxomicina sui substrati della P-gp

Fidaxomicina può essere un inibitore da lieve a moderato della P-gp intestinale.

Fidaxomicina (200 mg due volte al giorno) ha avuto un effetto lieve ma non clinicamente rilevante sull'esposizione a digossina. Tuttavia, non è possibile escludere un effetto maggiore sui substrati della P-gp con minore biodisponibilità più sensibili all'inibizione della P-gp intestinale, come dabigatran etexilato.

Effetti di fidaxomicina su altri trasportatori

Fidaxomicina non ha un effetto clinicamente significativo sull'esposizione di rosuvastatina, un substrato per i trasportatori OATP2B1 e BCRP. La co-somministrazione di fidaxomicina 200mg due volte al giorno con una dose singola da 10 mg di rosuvastatina in soggetti sani, non ha un effetto clinicamente significativo sull'AUC_{inf} di rosuvastatina.

Pazienti pediatrici

Sono stati effettuati studi di interazione solamente negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati disponibili sull'uso di fidaxomicina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di fidaxomicina durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se fidaxomicina e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Sebbene non si ritenga che fidaxomicina possa causare effetti su neonati/lattanti dal momento che l'esposizione sistemica a fidaxomicina è bassa, non può essere escluso il rischio per i neonati/lattanti. Deve quindi essere presa una decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere/non iniziare la terapia con fidaxomicina, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Fidaxomicina non ha avuto effetti sulla fertilità, quando valutata nei ratti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

DIFICLIR non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono vomito (1,2%), nausea (2,7%) e costipazione (1,2%).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 1 mostra le reazioni avverse associate alla somministrazione due volte al giorno di fidaxomicina durante il trattamento di infezioni da *C. difficile* segnalate in almeno due pazienti, presentate in base alla classificazione per sistemi e organi.

La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione MedDRA organo sistema	Comune	Non comune	Frequenza non nota
Disturbi del sistema immunitario		Rash, prurito	Reazioni di ipersensibilità (angioedema, dispnea)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		diminuzione dell'appetito	
Patologie del sistema nervoso		capogiro, cefalea, disgeusia	
Patologie gastrointestinali	vomito, nausea, costipazione	distensione addominale, flatulenza, bocca secca	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Dopo la commercializzazione, sono state riportate reazioni di ipersensibilità acuta, come angioedema e dispnea (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di fidaxomicina sono state valutate in 136 pazienti di età compresa fra la nascita e una età inferiore ai 18 anni. Si prevede che frequenza, tipologia e gravità delle reazioni avverse nei bambini risultino uguali a quelle riscontrate nei pazienti adulti. In aggiunta alle reazioni avverse riportate nella tabella 1, sono stati segnalati due casi di orticaria.

Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono state riportate reazioni avverse per sovradosaggio acuto durante gli studi clinici o dai dati dopo la commercializzazione. Tuttavia, la possibilità di insorgenza di reazioni avverse non può essere esclusa e sono raccomandate misure generali di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidiarroici, antinfiammatori/antinfettivi intestinali, antibiotici,
Codice ATC: A07AA12

Meccanismo d'azione

Fidaxomicina è un antibiotico appartenente alla classe degli antibatterici macrociclici. Fidaxomicina è un battericida e inibisce la sintesi dell'RNA da parte della RNA polimerasi batterica. Interferisce con l'RNA polimerasi in un sito diverso da quello delle rifamicine. L'inibizione della RNA polimerasi dei Clostridi avviene a una concentrazione 20 volte più bassa rispetto a quella dell'enzima di *E. coli* (1 µM vs. 20 µM), il che spiega in parte la significativa specificità dell'attività di fidaxomicina. Fidaxomicina ha dimostrato di inibire la sporulazione di *C. difficile in vitro*.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

Fidaxomicina è un farmaco ad azione locale. Essendo un farmaco topico, le relazioni sistemiche tra farmacocinetica e farmacodinamica non possono essere stabilite, tuttavia dati *in vitro* dimostrano che fidaxomicina ha attività battericida tempo-dipendente e suggeriscono che il rapporto tempo/MIC (MIC- Minimum Inhibitory Concentration, concentrazione minima inibitoria) possa essere il parametro maggiormente predittivo dell'efficacia clinica.

Limite di sensibilità (breakpoint)

Fidaxomicina è un farmaco ad azione locale che non può essere utilizzato per trattare infezioni sistemiche; per tale motivo non è rilevante stabilire un limite clinico di sensibilità (breakpoint). Il valore limite epidemiologico per fidaxomicina e *C. difficile*, che distingue i batteri "wild type" dagli isolati con caratteristiche di resistenza acquisita, è $\geq 1,0$ mg/l.

Spettro antimicrobico

Fidaxomicina è un antimicrobico a stretto spettro con attività battericida contro il *C. difficile*. Fidaxomicina ha una MIC₉₀ pari a 0,25 mg/l nel *C. difficile*, e il suo metabolita principale, OP-1118, ha una MIC₉₀ di 8 mg/l. I batteri Gram negativi sono intrinsecamente non sensibili alla fidaxomicina.

Effetti sulla flora intestinale

Studi hanno dimostrato che il trattamento con fidaxomicina non ha intaccato le concentrazioni di *Bacteroides* o gli altri maggiori componenti dell'ambiente microbico nelle feci dei pazienti affetti da CDI.

Meccanismo di resistenza

Non ci sono elementi noti trasferibili che conferiscano resistenza alla fidaxomicina. Inoltre non è stata rilevata resistenza crociata con nessuna altra classe di antibiotici inclusi β -lattami, macrolidi, metronidazolo, chinoloni, rifampicina, e vancomicina. Mutazioni specifiche della RNA polimerasi sono associate con una ridotta sensibilità alla fidaxomicina.

Efficacia clinica negli adulti

L'efficacia della fidaxomicina è stata valutata in due studi clinici di fase III randomizzati a doppio cieco (Studio 003 e 004). La fidaxomicina è stata comparata con vancomicina somministrata oralmente. L'endpoint primario è stato definito come guarigione clinica dopo 12 giorni.

La non inferiorità della fidaxomicina comparata con la vancomicina è stata dimostrata in entrambi gli studi (vedere Tabella 2).

Tabella 2 Risultati combinati degli studi 003 e 004

Per Protocol (PP)	Fidaxomicina (200mg bid per 10 giorni)	Vancomicina (125mg qid per 10 giorni)	95% Intervallo di Confidenza*
Guarigione clinica	91.9% (442/481 pazienti)	90.2% (467/518 pazienti)	(-1.8, 5.3)
modified Intent-to-Treat (mITT)	Fidaxomicina (200mg bid)	Vancomicina (125mg qid)	95% Intervallo di Confidenza*
Guarigione clinica	87.9% (474/539 patients)	86.2% (488/566 patients)	(-2.3, 5.7)

*per differenza di trattamento

Negli studi clinici pivotali in pazienti adulti, la frequenza di riacutizzazione nei 30 giorni seguenti il trattamento è stata valutata come endpoint secondario. La frequenza di riacutizzazione (recidive comprese) è stata significativamente inferiore con fidaxomicina (14,1% vs. 26,0% con un IC al 95% di [-16,8%, -6,8%]), tuttavia queste sperimentazioni non erano state disegnate prospetticamente per dimostrare la prevenzione della reinfezione con un nuovo ceppo.

Descrizione della popolazione di pazienti negli studi clinici pivotali negli adulti

Nei due studi clinici pivotali su pazienti affetti da CDI, il 47,9% (479/999) dei pazienti (popolazione "per protocol") era di età ≥ 65 anni e il 27,5% (275/999) dei pazienti è stato trattato in concomitanza con antibiotici durante il periodo dello studio. Al basale, il ventiquattro per cento dei pazienti rispondeva ad almeno uno dei tre criteri seguenti per il punteggio della severità: temperatura corporea $> 38,5^{\circ}\text{C}$, conta dei leucociti > 15.000 o valore della creatinina $\geq 1,5$ mg/dl. I pazienti affetti da colite fulminante e i pazienti con episodi multipli (definiti come più di un episodio pregresso nell'arco dei 3 mesi precedenti) di CDI sono stati esclusi dagli studi.

Trial con fidaxomicina somministrata con dosaggio esteso-pulsato (EXTEND)

EXTEND è stato un trial randomizzato, open-label che ha comparato la dose di fidaxomicina estesa pulsata con vancomicina somministrata oralmente. L'endpoint primario è stato il raggiungimento della guarigione clinica 30 giorni dopo la fine del trattamento (Giorno 55 per la fidaxomicina, giorno 40 per vancomicina). La guarigione clinica sostenuta 30 giorni dopo la fine del trattamento è stata significativamente più alta per la fidaxomicina vs. vancomicina (vedi Tabella 3).

Tabella 3 Risultati dello studio EXTEND

modified Intent-to-Treat (mITT)	Fidaxomicina (200mg bid per 5 giorni successivamente 200mg a giorni alterni)	Vancomicina (125mg qid for 10 days)	95% Intervallo di Confidenza*
Guarigione clinica 30 giorni dopo la fine del trattamento	70.1% (124/177 pazienti)	59.2% (106/179 pazienti)	(1.0, 20.7)

*per differenza di trattamento

Descrizione della popolazione di pazienti in trial con dose estesa-pulsata

Il trial è stato condotto su adulti di 60 anni o più anziani. L'età media dei pazienti era 75 anni. Il 72% (257/356) ha ricevuto altri antibiotici nei 90 giorni precedenti. Il 36.5% dei pazienti aveva infezioni severe.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di fidaxomicina nei pazienti pediatrici di età compresa fra la nascita e una età inferiore ai 18 anni, sono state valutate in uno studio multicentrico, cieco per lo sperimentatore, a gruppi randomizzati paralleli, dove 148 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fidaxomicina o vancomicina in un rapporto di 2:1. Un totale di 30, 49, 40 e 29 pazienti sono stati randomizzati rispettivamente nei gruppi di età dalla nascita a <2 anni, da 2 a <6 anni, da 6 a <12 anni e da 12 a <18 anni. La risposta clinica confermata 2 giorni dopo la fine del trattamento è risultata simile tra il gruppo fidaxomicina e il gruppo vancomicina (77,6% vs 70,5% con una differenza percentuale del 7,5% e IC al 95% [-7,4%, 23,9%]). Il tasso di riacutizzazione, 30 giorni dopo la fine del trattamento, era numericamente più basso con fidaxomicina (11,8% vs 29,0%), ma la differenza fra i tassi non è statisticamente significativa (differenza percentuale di -15,8% e IC al 95% per la differenza [-34,5%, 0,5%]). Entrambi i trattamenti avevano un profilo di sicurezza simile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità nell'uomo non è nota. In soggetti sani adulti, la C_{max} è all'incirca pari a 9,88 ng/ml e l' AUC_{0-t} è di 69,5 ng·hr/ml dopo somministrazione di 200 mg di fidaxomicina, con un T_{max} di 1,75 ore. Nei pazienti con CDI, i livelli di picco plasmatico medi di fidaxomicina e del suo metabolita principale OP-1118 tendono ad essere da 2 a 6 volte più alti rispetto ai soggetti adulti sani. L'accumulo di fidaxomicina o di OP-1118 nel plasma in seguito a somministrazione di 200 mg di fidaxomicina ogni 12 ore per 10 giorni è stato molto limitato.

Le C_{max} di fidaxomicina e di OP-1118 nel plasma sono state del 22% e del 33% inferiori dopo l'assunzione di un pasto ad elevato contenuto di grassi rispetto al digiuno, ma la misura dell'esposizione (AUC_{0-t}) era equivalente.

Fidaxomicina e il metabolita OP-1118 sono substrati della P-gp.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che fidaxomicina e il metabolita OP-1118 sono inibitori dei trasportatori BCRP, MRP2 e OATP2B1, ma non sono substrati. In condizioni di utilizzo clinico, fidaxomicina non ha un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione di rosuvastatina, un substrato per OATP2B1 e BCRP (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica dell'inibizione di MRP2 non è ancora nota.

Distribuzione

Il volume di distribuzione nell'uomo non è noto, a causa dell'assorbimento di fidaxomicina molto limitato.

Biotrasformazione

A causa dei bassi livelli di assorbimento sistemico di fidaxomicina, non sono state condotte analisi approfondite sui metaboliti presenti nel plasma. Un metabolita principale, OP-1118, viene formato attraverso idrolisi dell'isobutirril estere. Gli studi *in vitro* sul metabolismo hanno dimostrato che la formazione di OP-1118 non dipende dagli enzimi del CYP450. Anche questo metabolita presenta attività antimicrobica (vedere paragrafo 5.1).

Fidaxomicina non induce o inibisce gli enzimi del CYP450 *in vitro*.

Eliminazione

In seguito a dose singola pari a 200 mg di fidaxomicina, la maggior parte della dose somministrata (più del 92%) è stata ritrovata nelle feci sotto forma di fidaxomicina o del suo metabolita OP-1118 (66%). La via di eliminazione principale della fidaxomicina disponibile a livello sistemico non è ancora stata caratterizzata. L'eliminazione attraverso l'urina è trascurabile (<1%). Nelle urine umane erano rintracciabili soltanto livelli molto bassi di OP-1118 e nessuna traccia di fidaxomicina. L'emivita di fidaxomicina è approssimativamente di 8-10 ore.

Popolazioni speciali

Anziani

I livelli plasmatici sembrano essere aumentati nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni). I livelli di fidaxomicina e OP-1118 sono stati approssimativamente 2 volte più elevati nei pazienti di età ≥ 65 anni, rispetto ai pazienti di età inferiore ai 65 anni. Questa differenza non è considerata rilevante da un punto di vista clinico.

Popolazione pediatrica

Dopo la somministrazione di compresse rivestite con film, i livelli plasmatici medi (DS) nei pazienti pediatrici da 6 a meno di 18 anni erano rispettivamente 48,53 (69,85) ng/ml e 143,63 (286,31) ng/ml per fidaxomicina e il suo principale metabolita OP-1118, da 1 a 5 ore dopo la dose.

Malattia Infiammatoria Intestinale

Dati ottenuti da uno studio in aperto, a braccio singolo in pazienti adulti con CDI e concomitante malattia infiammatoria intestinale (IBD), non hanno indicato differenze significative nelle concentrazioni plasmatiche di fidaxomicina o del suo metabolita principale OP-1118 in pazienti con IBD rispetto a dati ottenuti in altri studi su pazienti senza IBD. I livelli plasmatici massimi di fidaxomicina e OP-1118 nei pazienti con CDI e IBD concomitante erano compresi nell'intervallo dei valori riscontrati nei pazienti con CDI senza IBD.

Compromissione epatica

Dati limitati ottenuti in pazienti adulti con una storia attiva di cirrosi epatica cronica negli studi di Fase 3 hanno dimostrato che la mediana dei livelli plasmatici di fidaxomicina e OP-1118 può essere rispettivamente di 2 e 3 volte circa più elevata che nei pazienti non cirrotici.

Compromissione renale

Dati limitati relativi a pazienti adulti suggeriscono che non vi sia alcuna differenza sostanziale nella concentrazione plasmatica di fidaxomicina o di OP-1118 tra pazienti con funzione renale ridotta (clearance della creatinina < 50 ml/min) e pazienti con normale funzionalità renale (clearance della creatinina ≥ 50 ml/min).

Genere, peso ed etnia

Dati limitati suggeriscono che sesso, peso corporeo e razza non hanno un'influenza sostanziale sulla concentrazione plasmatica di fidaxomicina o di OP-1118.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, e tossicità della riproduzione.

I parametri riproduttivi e di fertilità non hanno mostrato differenze statisticamente significative in ratti trattati con fidaxomicina a dosi fino a 6,3 mg/kg/die (per via endovenosa).

Negli animali giovani non sono stati osservati organi bersaglio per la tossicità, e negli studi preclinici non sono stati osservati potenziali rischi importanti che possano essere rilevanti per la popolazione pediatrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse:

Cellulosa microcristallina
Amido pregelatinizzato (mais)
Idrossipropilcellulosa
Idrossitoluene butilato
Sodio amido glicolato
Magnesio stearato

Rivestimento:

Alcool polivinilico
Titanio diossido (E171)
Talco
Glicole polietilenico
Lecitina (soia)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister alu/alu divisibile per dose unitaria; 100 x 1 compresse rivestite con film.
Blister alu/alu divisibile per dose unitaria; 20 x 1 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfeldern
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/733/003-004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 05 Dicembre 2011

Data dell'ultimo rinnovo: 22 Agosto 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIFICLIR 40 mg/ml granuli per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun ml di sospensione orale contiene 40 mg di fidaxomicina quando ricostituito con acqua.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granuli per sospensione orale.

Granuli di colore da bianco a bianco giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

DIFICLIR granuli per sospensione orale è indicato per il trattamento delle infezioni da *Clostridioides difficile* (CDI) note anche come diarrea associata a *C. difficile* (CDAD) nei pazienti adulti e pediatrici di età compresa fra la nascita e una età inferiore ai 18 anni (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali sull'uso appropriato di medicinali antibatterici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

La dose raccomandata è pari a 200 mg (5 ml) somministrati due volte al giorno (una volta ogni 12 ore) per 10 giorni.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose. A causa dei dati clinici limitati in questa popolazione, fidaxomicina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è considerato necessario alcun aggiustamento della dose. A causa dei dati clinici limitati in tale popolazione, fidaxomicina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

Per un dosaggio appropriato nella popolazione pediatrica, possono essere usati i granuli per sospensione orale o le compresse rivestite con film.

La dose raccomandata nei pazienti pediatrici con un peso di almeno 12,5 kg è pari a 200 mg (5 ml di sospensione orale) somministrati due volte al giorno (una volta ogni 12 ore) per 10 giorni.

La dose raccomandata di sospensione orale nei pazienti pediatrici, a seconda del peso, da somministrare due volte al giorno (una volta ogni 12 ore) per 10 giorni, viene illustrata nella seguente tabella.

Tabella 1: Istruzioni per il dosaggio della sospensione orale

Fascia di peso del paziente	mg per dose (ogni 12 ore)	Volume della sospensione orale di fidaxomicina (ogni 12 ore)
< 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

Modo di somministrazione

DIFICLIR deve essere somministrato per via orale (per ingestione o, se necessario, tramite una sonda per nutrizione enterale utilizzando una siringa).

I granuli per sospensione orale possono essere assunti con o senza cibo.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione e della somministrazione tramite una sonda per nutrizione enterale, vedere il paragrafo 6.6.

Istruzioni per l'uso per la sospensione orale:

Il flacone deve essere prelevato dal frigorifero 15 minuti prima della somministrazione e agitato delicatamente circa 10 volte. Una volta ricostituita, la sospensione orale deve essere somministrata solo usando la siringa per uso orale e l'adattatore forniti dal personale sanitario. Il flacone deve essere conservato in frigorifero dopo ogni utilizzo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni di ipersensibilità

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità, compreso angioedema severo (vedere paragrafo 4.8). Se durante il trattamento con fidaxomicina si verificano severe reazioni allergiche, la somministrazione deve essere sospesa e devono essere prese opportune misure.

Alcuni pazienti con reazioni di ipersensibilità hanno riferito una storia di allergia ai macrolidi.

Fidaxomicina deve essere usata con cautela in pazienti con allergia nota ai macrolidi.

Compromissione renale ed epatica

A causa dei limitati dati clinici, fidaxomicina deve essere utilizzata con cautela in pazienti con severa compromissione renale o con compromissione epatica da moderata a severa (vedere paragrafo 5.2).

Colite pseudomembranosa, CDI fulminante o tale da causare pericolo di vita

A causa dei limitati dati clinici, fidaxomicina deve essere utilizzata con cautela nei pazienti con colite pseudomembranosa, con CDI fulminante o tale da causare pericolo di vita.

Co-somministrazione di potenti inibitori della glicoproteina-P

La co-somministrazione di potenti inibitori della glicoproteina-P quali ciclosporina, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, verapamil, dronedarone e amiodarone non è raccomandata (vedere paragrafi 4.5 e 5.2). Si consiglia cautela nel caso in cui la fidaxomicina venga somministrata contemporaneamente a potenti inibitori della glicoproteina P.

DIFICLIR contiene sodio

DIFICLIR contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 5 ml di sospensione, cioè è essenzialmente “senza sodio”.

Popolazione pediatrica

Negli studi clinici, un solo paziente pediatrico di età inferiore ai 6 mesi è stato esposto a fidaxomicina e nessun paziente con peso inferiore ai 4 kg è stato esposto a fidaxomicina. Di conseguenza, fidaxomicina deve essere usata con cautela in questi pazienti.

I test per la colonizzazione di *C. difficile* o della tossina non sono raccomandati nei bambini con meno di 1 anno a causa dell'alto tasso di colonizzazione asintomatica, salvo sia presente diarrea grave negli infanti con fattori di rischio per la stasi come nella malattia di Hirschsprung, nell'atresia anale operata o in altri gravi disturbi della motilità. Devono sempre essere cercate eziologie alternative e deve essere provata l'enterocolite da *C. difficile*.

Contenuto di sodio benzoato

Questo medicinale contiene 2,5 mg di sodio benzoato (E 211) per ml di sospensione orale. Il sodio benzoato (E 211) può aumentare l'ittero nei neonati (fino a 4 settimane d'età).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti degli inibitori della P-gp su fidaxomicina

Fidaxomicina è un substrato della glicoproteina P (P-gp). La co-somministrazione di dosi singole dell'inibitore della P-gp ciclosporina A e di fidaxomicina in volontari sani ha comportato un aumento di 4 e 2 volte rispettivamente della C_{max} e dell'AUC di fidaxomicina e un aumento di 9,5 e 4 volte rispettivamente della C_{max} e dell'AUC del principale metabolita attivo OP-1118. Poiché la rilevanza clinica di questo aumento dell'esposizione non è chiara, la co-somministrazione di potenti inibitori della P-gp quali ciclosporina, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, verapamil, dronedarone e amiodarone non è raccomandata (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Effetti di fidaxomicina sui substrati della P-gp

Fidaxomicina può essere un inibitore da lieve a moderato della P-gp intestinale.

Fidaxomicina (200 mg due volte al giorno) ha avuto un effetto lieve ma non clinicamente rilevante sull'esposizione a digossina. Tuttavia, non è possibile escludere un effetto maggiore sui substrati della P-gp con minore biodisponibilità più sensibili all'inibizione della P-gp intestinale, come dabigatran etexilato.

Effetti di fidaxomicina su altri trasportatori

Fidaxomicina non ha un effetto clinicamente significativo sull'esposizione di rosuvastatina, un substrato per i trasportatori OATP2B1 e BCRP. La co-somministrazione di fidaxomicina 200mg due volte al giorno con una dose singola da 10 mg di rosuvastatina in soggetti sani, non ha un effetto clinicamente significativo sull'AUC_{inf} di rosuvastatina.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solamente negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non ci sono dati disponibili sull'uso di fidaxomicina in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di fidaxomicina durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se fidaxomicina e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Sebbene non si ritenga che fidaxomicina possa causare effetti su neonati/lattanti dal momento che l'esposizione sistemica a fidaxomicina è bassa, non può essere escluso il rischio per i neonati/lattanti. Deve quindi essere presa una decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere/non iniziare la terapia con fidaxomicina, tenendo conto del beneficio dell'allattamento per il bambino e del beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Fidaxomicina non ha avuto effetti sulla fertilità, quando valutata nei ratti (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

DIFICLIR non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni sono vomito (1,2%), nausea (2,7%) e costipazione (1,2%).

Tabella delle reazioni avverse

La tabella 2 mostra le reazioni avverse associate alla somministrazione due volte al giorno di fidaxomicina durante il trattamento di infezioni da *C. difficile* segnalate in almeno due pazienti, presentate in base alla classificazione per sistemi e organi.

La frequenza delle reazioni avverse è definita come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 2 : Reazioni avverse

Classificazione MedDRA organo sistema	Comune	Non comune	Frequenza non nota
Disturbi del sistema immunitario		rash, prurito	reazioni di ipersensibilità (angioedema, dispnea)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		diminuzione dell'appetito	
Patologie del sistema nervoso		capogiro, cefalea, disgeusia	

Patologie gastrointestinali	vomito, nausea, costipazione	distensione addominale, flatulenza, bocca secca	
-----------------------------	------------------------------	---	--

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Dopo la commercializzazione, sono state riportate reazioni di ipersensibilità acuta, come angioedema e dispnea (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della fidaxomicina sono state valutate in 136 pazienti di età compresa fra la nascita e una età inferiore ai 18 anni. Si prevede che frequenza, tipologia e gravità delle reazioni avverse nei bambini risultino uguali a quelle riscontrate nei pazienti adulti. In aggiunta alle reazioni avverse riportate nella tabella 2, sono stati segnalati due casi di orticaria.

Segnalazione di reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Non sono state riportate reazioni avverse per sovradosaggio acuto durante gli studi clinici o dai dati dopo la commercializzazione. Tuttavia, la possibilità di insorgenza di reazioni avverse non può essere esclusa e sono raccomandate misure generali di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antidiarroici, antinfiammatori/antinfettivi intestinali, antibiotici,
Codice ATC: A07AA12

Meccanismo d'azione

Fidaxomicina è un antibiotico appartenente alla classe degli antibatterici macrociclici. Fidaxomicina è un battericida e inibisce la sintesi dell'RNA da parte della RNA polimerasi batterica. Interferisce con l'RNA polimerasi in un sito diverso da quello delle rifamicine. L'inibizione della RNA polimerasi dei Clostridi avviene a una concentrazione 20 volte più bassa rispetto a quella dell'enzima di *E. coli* (1 µM vs. 20 µM), il che spiega in parte la significativa specificità dell'attività di fidaxomicina. Fidaxomicina ha dimostrato di inibire la sporulazione di *C. difficile in vitro*.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica (PK/PD)

Fidaxomicina è un farmaco ad azione locale. Essendo un farmaco topico, le relazioni sistemiche tra farmacocinetica e farmacodinamica non possono essere stabilite, tuttavia dati *in vitro* dimostrano che fidaxomicina ha attività battericida tempo-dipendente e suggeriscono che il rapporto tempo/MIC (MIC- Minimum Inhibitory Concentration, concentrazione minima inibitoria) possa essere il parametro maggiormente predittivo dell'efficacia clinica.

Limite di sensibilità (breakpoint)

Fidaxomicina è un farmaco ad azione locale che non può essere utilizzato per trattare infezioni sistemiche; per tale motivo non è rilevante stabilire un limite clinico di sensibilità (breakpoint). Il valore limite epidemiologico per fidaxomicina e *C. difficile*, che distingue i batteri “wild type” dagli isolati con caratteristiche di resistenza acquisita, è $\geq 1,0$ mg/l.

Spettro antimicrobico

Fidaxomicina è un antimicrobico a stretto spettro con attività battericida contro il *C. difficile*. Fidaxomicina ha una MIC₉₀ pari a 0,25 mg/l nel *C. difficile*, e il suo metabolita principale, OP-1118, ha una MIC₉₀ di 8 mg/l. I batteri Gram negativi sono intrinsecamente non sensibili alla fidaxomicina.

Effetti sulla flora intestinale

Studi hanno dimostrato che il trattamento con fidaxomicina non ha intaccato le concentrazioni di *Bacteroides* o gli altri maggiori componenti dell'ambiente microbico nelle feci dei pazienti affetti da CDI.

Meccanismo di resistenza

Non ci sono elementi noti trasferibili che conferiscano resistenza alla fidaxomicina. Inoltre non è stata rilevata resistenza crociata con nessuna altra classe di antibiotici inclusi β -lattami, macrolidi, metronidazolo, chinoloni, rifampicina, e vancomicina. Mutazioni specifiche della RNA polimerasi sono associate con una ridotta sensibilità alla fidaxomicina.

Efficacia clinica negli adulti

Negli studi clinici pivotali in pazienti adulti in cui è stata utilizzata la formulazione in compresse, la frequenza di riacutizzazione nei 30 giorni seguenti il trattamento è stata valutata come endpoint secondario. La frequenza di riacutizzazione (recidive comprese) è stata significativamente inferiore con fidaxomicina (14,1% vs. 26,0% con un IC al 95% di [-16,8%, -6,8%]), tuttavia queste sperimentazioni non erano state disegnate prospetticamente per dimostrare la prevenzione della reinfezione con un nuovo ceppo.

Descrizione della popolazione di pazienti negli studi clinici negli adulti

Nei due studi clinici pivotali su pazienti affetti da CDI, il 47,9% (479/999) dei pazienti (popolazione “per protocol”) era di età ≥ 65 anni e il 27,5% (275/999) dei pazienti è stato trattato in concomitanza con antibiotici durante il periodo dello studio. Al basale, il ventiquattro per cento dei pazienti rispondeva ad almeno uno dei tre criteri seguenti per il punteggio della severità: temperatura corporea $> 38,5^{\circ}\text{C}$, conta dei leucociti > 15.000 o valore della creatinina $\geq 1,5$ mg/dl. I pazienti affetti da colite fulminante e i pazienti con episodi multipli (definiti come più di un episodio pregresso nell'arco dei 3 mesi precedenti) di CDI sono stati esclusi dagli studi.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di fidaxomicina nei pazienti pediatrici di età compresa fra la nascita e una età inferiore ai 18 anni, sono state valutate in uno studio multicentrico, cieco per lo sperimentatore, randomizzato a gruppi paralleli, dove 148 pazienti sono stati randomizzati per ricevere fidaxomicina o vancomicina in un rapporto di 2:1. Un totale di 30, 49, 40 e 29 pazienti sono stati randomizzati rispettivamente nei gruppi di età dalla nascita a <2 anni, da 2 a <6 anni, da 6 a <12 anni e da 12 a <18 anni. La risposta clinica confermata 2 giorni dopo la fine del trattamento è risultata simile tra il gruppo fidaxomicina e il gruppo vancomicina (77,6% vs 70,5% con una differenza percentuale del 7,5% e IC al 95% [-7,4%, 23,9%]). Il tasso di riacutizzazione 30 giorni dopo la fine del trattamento era numericamente più basso con la fidaxomicina (11,8% vs 29,0%), ma la differenza fra i tassi non è statisticamente significativa (differenza percentuale di -15,8% e IC al 95% per la differenza [-34,5%, 0,5%]). Entrambi i trattamenti avevano un profilo di sicurezza simile.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità nell'uomo non è nota. A seguito della somministrazione di fidaxomicina compresse rivestite con film in soggetti adulti sani, la C_{max} è all'incirca pari a 9,88 ng/ml e l' AUC_{0-t} è di 69,5 ng·hr/ml dopo somministrazione di 200 mg di fidaxomicina, con un T_{max} di 1,75 ore. Nei pazienti con CDI, i livelli di picco plasmatico medi di fidaxomicina e del suo metabolita principale OP-1118 tendono ad essere da 2 a 6 volte più alti rispetto ai soggetti adulti sani. L'accumulo di fidaxomicina o di OP-1118 nel plasma in seguito a somministrazione di 200 mg di fidaxomicina ogni 12 ore per 10 giorni è stato molto limitato.

Le C_{max} di fidaxomicina e di OP-1118 nel plasma sono state del 22% e del 33% inferiori dopo l'assunzione di un pasto ad elevato contenuto di grassi rispetto al digiuno, ma la misura dell'esposizione (AUC_{0-t}) era equivalente.

Fidaxomicina e il metabolita OP-1118 sono substrati della P-gp.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che fidaxomicina e il metabolita OP-1118 sono inibitori dei trasportatori BCRP, MRP2 e OATP2B1, ma non sono substrati. In condizioni di utilizzo clinico, fidaxomicina non ha un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione di rosuvastatina, un substrato per OATP2B1 e BCRP (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica dell'inibizione di MRP2 non è ancora nota.

Distribuzione

Il volume di distribuzione nell'uomo non è noto, a causa dell'assorbimento di fidaxomicina molto limitato.

Biotrasformazione

A causa dei bassi livelli di assorbimento sistemico di fidaxomicina, non sono state condotte analisi approfondite sui metaboliti presenti nel plasma. Un metabolita principale, OP-1118, viene formato attraverso idrolisi dell'isobutirril estere. Gli studi *in vitro* sul metabolismo hanno dimostrato che la formazione di OP-1118 non dipende dagli enzimi del CYP450. Anche questo metabolita presenta attività antimicrobica (vedere paragrafo 5.1).

Fidaxomicina non induce o inibisce gli enzimi del CYP450 *in vitro*.

Eliminazione

In seguito a dose singola pari a 200 mg di fidaxomicina, la maggior parte della dose somministrata (più del 92%) è stata ritrovata nelle feci sotto forma di fidaxomicina o del suo metabolita OP-1118 (66%). La via di eliminazione principale della fidaxomicina disponibile a livello sistemico non è ancora stata caratterizzata. L'eliminazione attraverso l'urina è trascurabile (<1%). Nelle urine umane erano rintracciabili soltanto livelli molto bassi di OP-1118 e nessuna traccia di fidaxomicina. L'emivita di fidaxomicina è approssimativamente di 8-10 ore.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Dopo la somministrazione della sospensione orale, i livelli plasmatici medi (DS) nei pazienti pediatrici da 6 fino ad un'età inferiore ai 18 anni erano rispettivamente 34,60 (57,79) ng/ml e 102,38 (245,19) ng/ml per fidaxomicina e il suo principale metabolita OP-1118, da 1 a 5 ore dopo la dose.

Anziani

I livelli plasmatici sembrano essere aumentati nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni). I livelli di fidaxomicina e OP-1118 sono stati approssimativamente 2 volte più elevati nei pazienti di età ≥ 65 anni, rispetto ai pazienti di età inferiore ai 65 anni. Questa differenza non è considerata rilevante da un punto di vista clinico.

Malattia Infiammatoria Intestinale

Dati ottenuti da uno studio in aperto, a braccio singolo in pazienti adulti con CDI e concomitante malattia infiammatoria intestinale (IBD) in cui è stata utilizzata la formulazione in compresse, non hanno indicato differenze significative nelle concentrazioni plasmatiche di fidaxomicina o del suo metabolita principale OP-1118 in pazienti con IBD rispetto a dati ottenuti in altri studi su pazienti senza IBD. I livelli plasmatici massimi di fidaxomicina e OP-1118 nei pazienti con CDI e IBD concomitante erano compresi nell'intervallo dei valori riscontrati nei pazienti con CDI senza IBD.

Compromissione epatica

Dati limitati ottenuti in pazienti adulti, in cui è stata utilizzata la formulazione in compresse, con una storia attiva di cirrosi epatica cronica negli studi di Fase 3 hanno dimostrato che la mediana dei livelli plasmatici di fidaxomicina e OP-1118 può essere rispettivamente di 2 e 3 volte più elevata che nei pazienti non cirrotici.

Compromissione renale

Dati limitati relativi a pazienti adulti, che ricevevano la formulazione in compresse, suggeriscono che non vi sia alcuna differenza sostanziale nella concentrazione plasmatica di fidaxomicina o di OP-1118 tra pazienti con funzione renale ridotta (clearance della creatinina < 50 ml/min) e pazienti con normale funzionalità renale (clearance della creatinina ≥ 50 ml/min).

Genere, peso ed etnia

Dati limitati suggeriscono che sesso, peso corporeo e razza non hanno un'influenza sostanziale sulla concentrazione plasmatica di fidaxomicina o di OP-1118.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, e tossicità della riproduzione.

I parametri riproduttivi e di fertilità non hanno mostrato differenze statisticamente significative in ratti trattati con fidaxomicina a dosi fino a 6,3 mg/kg/die (per via endovenosa).

Negli animali giovani non sono stati osservati organi bersaglio per la tossicità, e negli studi preclinici non sono stati osservati potenziali rischi importanti che possano essere rilevanti per la popolazione pediatrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Sodio amido glicolato
Gomma xantano
Acido citrico
Sodio citrato
Sodio benzoato (E211)
Sucralosio
Aroma di frutti di bosco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La sospensione ricostituita è stabile per 12 giorni in frigorifero (2°C – 8°C).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro ambrato con tappo in polipropilene a prova di bambino in uninvolucro di alluminio contenente 7,7 g di granuli per sospensione orale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

DIFICLIR granulato per sospensione orale deve essere ricostituito da un farmacista o un altro operatore sanitario prima della dispensazione al paziente. I pazienti o chi se ne prende cura non devono preparare la sospensione orale a casa.

Istruzioni per la ricostituzione:

1. Agitare il flacone di vetro per accertarsi che i granuli si muovano liberamente e che non si sia verificata agglutinazione.
2. Misurare 105 ml di acqua purificata e aggiungerla al flacone di vetro. Si noti che non è stata determinata la stabilità dei granuli di fidaxomicina sospesi in acqua minerale, acqua di rubinetto o altri liquidi.
3. Chiudere il flacone di vetro e agitare energicamente per almeno 1 minuto.
4. Verificare che nel liquido risultante non rimangano granuli incrostati sul fondo del flacone o grumi. Se si osservano granuli incrostati o grumi, agitare di nuovo vigorosamente il flacone di vetro per almeno 1 minuto.
5. Lasciare riposare il flacone per 1 minuto.
6. Verificare che la sospensione ottenuta sia omogenea.
7. Scrivere la data di scadenza della sospensione ricostituita sull'etichetta del flacone (il periodo di validità della sospensione ricostituita è di 12 giorni).
8. Conservare la bottiglia a temperatura refrigerata (2-8 ° C) prima e durante l'uso.
9. Selezionare una siringa per somministrazione orale e un adattatore per flaconi adatti per l'erogazione di medicinali liquidi, per misurare la dose corretta.

Dopo la ricostituzione, la sospensione (110 ml) sarà di colore da bianca a bianco giallastra.

Una siringa per uso orale e un adattatore appropriati disponibili in commercio adatti per l'erogazione di medicinali liquidi devono essere selezionati dall'operatore sanitario al fine di consentire al paziente o a chi se ne prende cura di misurare la dose corretta. L'adattatore deve essere idoneo all'uso in combinazione con la siringa per uso orale selezionata e adattarsi alla dimensione del collo del flacone, ad esempio un adattatore per flaconi a pressione (27 mm) o un adattatore universale per flaconi.

Nel caso in cui il trattamento con la fidaxomicina sia iniziato in ambiente ospedaliero e il paziente venga dimesso prima di aver completato il trattamento in ospedale, al paziente dovranno essere forniti la sospensione orale e una siringa per uso orale e un adattatore adatti. I pazienti o chi se ne prende cura

non devono preparare la sospensione orale a casa.

La capacità della siringa per uso orale raccomandata per misurare la dose della sospensione orale è illustrata nella tabella seguente.

Tabella 3: capacità della siringa per uso orale suggerita per una somministrazione accurata

Volume di dose prescritto	Capacità della siringa per uso orale raccomandata
1 ml	Siringa per uso orale da 1ml
2 – 5 ml	Siringa per uso orale da 5 ml

Se possibile, la graduazione corrispondente alla dose appropriata deve essere contrassegnata o evidenziata sulla siringa per uso orale (secondo la tabella di dosaggio nella sezione 4.2).

Somministrazione tramite sonda per nutrizione enterale:

In caso di somministrazione mediante una sonda per nutrizione enterale, è necessario che l'operatore sanitario selezioni un'apposita sonda disponibile in commercio. Le sonde per nutrizione enterale in polivinilcloruro (PVC) e poliuretano (PUR) sono risultate compatibili con la sospensione orale. Le dimensioni raccomandate della sonda per nutrizione enterale e il volume di acqua per il lavaggio sono riportati nella tabella seguente.

Tabella 4: Dimensione della sonda per alimentazione enterale e volume di lavaggio raccomandati

Dimensione della sonda raccomandata (diametro)	Volume di lavaggio raccomandato*
4 Fr	almeno 1 ml
5 Fr	almeno 2 ml
6 – 7 Fr	almeno 3 ml
8 Fr	almeno 4 ml

* Basato su una sonda di 120 cm

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfeldern
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/733/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 05 Dicembre 2011
Data dell'ultimo rinnovo: 22 Agosto 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

DIFICLIR compresse rivestite con film

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Germania

DIFICLIR granuli per sospensione orale

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

DIFICLIR 200 mg compresse rivestite con film
fidaxomicina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200 mg di fidaxomicina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

100 x 1 compressa rivestita con film.
20 x 1 compressa rivestita con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfeldern
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/733/003 100 x 1 compresse rivestite con film
EU/1/11/733/004 20 x 1 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Dificlir 200 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIFICLIR 200 mg compresse rivestite con film
fidaxomicina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tillotts

3. DATA DI SCADENZA

Scad

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIFICLIR 40 mg/ml granuli per sospensione orale
fidaxomicina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml di sospensione ricostituita contiene 40 mg di fidaxomicina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio benzoato (E211). Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granuli per sospensione orale

1 flacone contiene 7,7 g di granuli o 110 ml di sospensione orale dopo la ricostituzione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il Foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso orale, dopo la ricostituzione.

Agitare bene prima dell'uso.

Utilizzare la siringa per uso orale e l'adattatore forniti dal farmacista o dall'operatore sanitario.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

La sospensione ricostituita può essere conservata per 12 giorni.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.

Sospensione ricostituita: conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/733/ 005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

dificlir 40 mg/ml

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

INVOLUCRO DI ALLUMINIO E FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DIFICLIR 40 mg/ml granuli per sospensione orale
fidaxomicina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

1 ml di sospensione ricostituita contiene 40 mg di fidaxomicina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene sodio benzoato (E211). **Vedere il Foglio illustrativo per ulteriori informazioni.**

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Granuli per sospensione orale

1 flacone contiene 7,7 g di granuli o 110 ml di sospensione orale dopo la ricostituzione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il Foglio illustrativo prima dell'uso.

Per uso orale, dopo la ricostituzione.

Agitare bene prima dell'uso.

Utilizzare la siringa per uso orale e l'adattatore forniti dal farmacista o dall'operatore sanitario.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

La sospensione ricostituita può essere conservata per 12 giorni.

Data di scadenza della sospensione ricostituita:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare nella confezione originale per proteggere dalla luce.
Sospensione ricostituita: conservare in frigorifero.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Tillotts

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/733/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

DIFICLIR 200 mg compresse rivestite con film fidaxomicina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è DIFICLIR e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere DIFICLIR
3. Come prendere DIFICLIR
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare DIFICLIR
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è DIFICLIR e a che cosa serve

DIFICLIR è un antibiotico che contiene il principio attivo fidaxomicina.

DIFICLIR compresse rivestite con film è utilizzato in pazienti adulti, adolescenti e bambini con un peso corporeo di almeno 12,5 kg per trattare infezioni del rivestimento interno del colon (intestino crasso) causate da un batterio denominato *Clostridioides difficile*. Tale grave malattia può provocare una seria, dolorosa diarrea.

DIFICLIR agisce eliminando i batteri che causano l'infezione e contribuisce a ridurre la diarrea associata.

2. Cosa deve sapere prima di prendere DIFICLIR

Non prenda DIFICLIR

- se è allergico alla fidaxomicina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere DIFICLIR:

Se sente che può avere una reazione allergica grave come problemi di respirazione (dispnea), gonfiore del viso o della gola (angioedema), una grave eruzione cutanea, prurito grave o una grave orticaria, smetta di assumere DIFICLIR e si rivolga urgentemente al medico, al farmacista o al Pronto Soccorso del più vicino ospedale (vedere paragrafo 4).

Se è allergico ai macrolidi (una classe di antibiotici), chiedi consiglio al medico prima di assumere questo medicinale. Il medico le dirà se questo medicinale è appropriato per lei.

Se ha problemi renali o epatici, chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Il medico le dirà se questo medicinale va bene per lei.

I dati disponibili sull'uso di fidaxomicina in casi gravi di malattia (ad es. colite pseudomembranosa) sono limitati. Il medico saprà se la malattia rientra nelle categorie gravi e le dirà se questo medicinale va bene per lei.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini con un peso corporeo inferiore a 12,5 kg, perché per questi bambini è richiesta una dose ridotta. Per un dosaggio appropriato in questi pazienti, può essere utilizzato DIFICLIR granuli per sospensione orale.

Altri medicinali e DIFICLIR

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

I livelli di DIFICLIR nel sangue possono essere influenzati da altri medicinali che lei assume, ed i livelli nel sangue di altri medicinali possono essere influenzati dall'assunzione di DIFICLIR. Esempi di questi medicinali sono:

- ciclosporina (un medicinale usato per attenuare le reazioni immunitarie dell'organismo, utilizzato ad es. dopo un trapianto d'organo o di midollo osseo, per psoriasi o eczema oppure per l'artrite reumatoide o la sindrome nefrotica);
- ketoconazolo (un medicinale usato per trattare le infezioni dovute a funghi);
- eritromicina (un medicinale usato per trattare le infezioni di orecchio, naso, gola, torace e pelle);
- claritromicina (un medicinale usato per trattare infezioni del torace, infezioni della gola e sinusali, infezioni di pelle e tessuti e infezioni da *Helicobacter pylori* associate a ulcera duodenale o allo stomaco);
- verapamil (un medicinale usato per trattare l'ipertensione o per prevenire gli attacchi di dolore toracico o utilizzato dopo un attacco cardiaco per prevenirne un altro);
- dronedarone e amiodarone (medicinali usati per controllare il battito cardiaco);
- dabigatran etexilato (un medicinale usato per prevenire la formazione di coaguli di sangue dopo interventi di artroplastica dell'anca o del ginocchio).

Non usi DIFICLIR in combinazione con uno di questi medicinali, a meno che il medico le consigli diversamente. Se lei usa uno di questi medicinali, contatti il medico per un consiglio prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza e allattamento

Non assuma DIFICLIR in gravidanza a meno che il medico le consigli diversamente.

Questo perché non è noto se fidaxomicina possa arrecare danno al bambino.

Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se fidaxomicina passi nel latte materno, anche se non ci si aspetta che accada.

Se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che DIFICLIR possa influire sulla capacità di guidare veicoli, usare strumenti o macchinari.

DIFICLIR contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere DIFICLIR

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata per pazienti che pesano almeno 12,5 kg è una compressa (200 mg) due volte al giorno (una compressa ogni 12 ore) per 10 giorni (vedere schema 1).

È possibile che il medico abbia prescritto una dose alternata. La raccomandazione per una dose alternata è una somministrazione due volte al giorno ogni giorno per i giorni 1-5. Non assumere la compressa al giorno 6, successivamente assumere una volta al giorno a giorni alterni per i giorni 7-25 (vedere schema 1)

Schema 1 – Dosaggio standard

GIORNO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mattina	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Sera	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

Schema 2 – Dose alternata

GIORNO	1	2	3	4	5					
Mattina	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
Sera	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
GIORNO	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg
GIORNO	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 compresse rivestite da film

- Nessuna compressa

Ingerisca le compresse intere con un bicchiere d'acqua. Può assumere DIFICLIR prima, durante o dopo i pasti.

DIFICLIR granuli per sospensione orale deve essere usato in pazienti con un peso corporeo inferiore a 12,5 kg. Questa formulazione (sospensione orale) di questo medicinale può anche essere più adatta per bambini di peso superiore a 12,5 kg; chiedi al medico o al farmacista.

Se prende più DIFICLIR di quanto deve

Se ha preso più compresse di quanto deve, consulti il medico. Porti con sé la confezione delle medicine così il medico potrà rendersi conto di cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere DIFICLIR

Prenda la compressa appena se ne ricorda, a meno che non sia quasi l'ora della dose successiva. In questo caso non prenda la dose dimenticata. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con DIFICLIR

Non sospenda l'assunzione di DIFICLIR, a meno che il medico non glielo abbia consigliato.

Continui ad assumere il medicinale fino a che il trattamento è concluso, anche se si sente meglio. Se smette di prendere il medicinale troppo presto, l'infezione può ripresentarsi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possono verificarsi gravi reazioni allergiche, inclusa difficoltà nel respirare (dispnea), gonfiore del viso o della gola (angioedema), grave eruzione cutanea (rash) o forte prurito (vedere paragrafo 2). Se si verificano queste reazioni, smetta di prendere DIFICLIR e si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o al Pronto Soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati più comuni (che possono interessare fino a 1 persona su 10) sono:

- vomito
- nausea
- costipazione.

Altri possibili effetti indesiderati sono:

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- riduzione dell'appetito
- capogiro, mal di testa
- bocca secca, alterazione del senso del gusto (disgeusia)
- sensazione di gonfiore, aria (flatulenza)
- rash, prurito

Effetti indesiderati di frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- gonfiore del viso e della gola (angioedema), problemi di respirazione (dispnea)

Effetti indesiderati aggiuntivi in bambini e adolescenti

- orticaria.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V*.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare DIFICLIR

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene DIFICLIR

- Il principio attivo è fidaxomicina. Ciascuna compressa rivestita con film contiene 200 mg di fidaxomicina.
- Gli altri componenti sono:
Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina, amido pregelatinizzato, idrossipropilcellulosa, idrossitoluene butilato, sodio amido glicolato e magnesio stearato
Rivestimento: alcool polivinilico, titanio diossido (E171), talco, polietilen glicole, lecitina (soia)

Descrizione dell'aspetto di DIFICLIR e contenuto della confezione

DIFICLIR 200 mg compresse rivestite con film è costituito da compresse a forma di capsula, di colore da bianco a biancastro, con "FDX" impresso su un lato e "200" sull'altro lato.

DIFICLIR è disponibile in:

Blister alu/alu divisibile per dose unitaria; 100 x 1 compresse rivestite con film.

Blister alu/alu divisibile per dose unitaria; 20 x 1 compresse rivestite con film.

DIFICLIR è anche disponibile nella formulazione granuli per sospensione orale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Tillotts Pharma GmbH

Warmbacher Strasse 80

79618 Rheinfeldern

Germania

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

DIFICLIR 40 mg/ml granuli per sospensione orale fidaxomicina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è DIFICLIR e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere DIFICLIR
3. Come prendere DIFICLIR
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare DIFICLIR
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è DIFICLIR e a che cosa serve

DIFICLIR è un antibiotico che contiene il principio attivo fidaxomicina.

DIFICLIR sospensione orale è usato in adulti, adolescenti e bambini di età compresa fra la nascita e una età inferiore ai 18 anni per trattare infezioni del rivestimento interno del colon (intestino crasso) causate da un batterio denominato *Clostridioides difficile*. Tale grave malattia può provocare una grave, dolorosa diarrea.

DIFICLIR agisce eliminando i batteri che causano l'infezione e contribuisce a ridurre la diarrea che vi si associa.

2. Cosa deve sapere prima di prendere DIFICLIR

Non prenda DIFICLIR

- se è allergico alla fidaxomicina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere DIFICLIR:

Se sente che può avere una reazione allergica grave come problemi di respirazione (dispnea), gonfiore del viso o della gola (angioedema), grave eruzione cutanea, o prurito grave o orticaria grave, smetta di assumere DIFICLIR e si rivolga urgentemente al medico, al farmacista o al Pronto Soccorso del più vicino ospedale (vedere paragrafo 4).

Se è allergico ai macrolidi (una classe di antibiotici), chiedi consiglio al medico prima di assumere questo medicinale. Il medico le dirà se questo medicinale è appropriato per lei.

Se ha problemi renali o epatici, chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale. Il medico le dirà se questo medicinale va bene per lei.

I dati disponibili sull'uso di fidaxomicina nei casi gravi della malattia (ad es. colite pseudomembranosa) sono limitati. Il medico saprà se la malattia rientra nelle categorie gravi e le dirà se questo medicinale va bene per lei.

Altri medicinali e DIFICLIR

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

I livelli di DIFICLIR nel sangue possono essere influenzati da altri medicinali che lei assume, ed i livelli nel sangue di altri medicinali possono essere influenzati dall'assunzione di DIFICLIR. Esempi di questi medicinali sono:

- ciclosporina (un medicinale usato per attenuare le reazioni immunitarie dell'organismo, utilizzato ad es. dopo un trapianto d'organo o di midollo osseo, per psoriasi o eczema oppure per l'artrite reumatoide o la sindrome nefrotica);
- ketoconazolo (un medicinale usato per trattare le infezioni dovute a funghi);
- eritromicina (un medicinale usato per trattare le infezioni di orecchio, naso, gola, torace e pelle);
- claritromicina (un medicinale usato per trattare infezioni del torace, infezioni della gola e sinusali, infezioni di pelle e tessuti e infezioni da *Helicobacter pylori* associate a ulcera duodenale o allo stomaco);
- verapamil (un medicinale usato per trattare l'ipertensione o per prevenire gli attacchi di dolore toracico o utilizzato dopo un attacco cardiaco per prevenirne un altro);
- dronedarone e amiodarone (medicinali usati per controllare il battito cardiaco);
- dabigatran etexilato (un medicinale usato per prevenire la formazione di coaguli di sangue dopo interventi di artroplastica dell'anca o del ginocchio).

Non usi DIFICLIR in combinazione con uno di questi medicinali, a meno che il medico le consigli diversamente. Se lei usa uno di questi medicinali, contatti il medico per un consiglio prima di prendere questo medicinale.

Gravidanza e allattamento

Non assuma DIFICLIR in gravidanza a meno che il medico le consigli diversamente.

Questo perché non è noto se fidaxomicina possa arrecare danno al bambino.

Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non è noto se fidaxomicina passi nel latte materno, anche se non ci si aspetta che accada.

Se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non si prevede che DIFICLIR possa influire sulla capacità di guidare veicoli, usare strumenti o macchinari.

DIFICLIR contiene benzoato di sodio (E211)

Questo medicinale contiene 2,5 mg di benzoato di sodio (E211) in ogni ml di sospensione orale. Il benzoato di sodio (E211) può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati (fino a 4 settimane di età).

DIFICLIR contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1mmol di sodio (23 mg) per 5 ml di sospensione, cioè è essenzialmente "senza sodio".

3. Come prendere DIFICLIR

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico stabilirà la dose adatta in base al peso.

La dose raccomandata per pazienti che pesano almeno 12,5 kg è di 200 mg (5ml di sospensione orale) somministrati due volte al giorno (una volta ogni 12 ore) per 10 giorni.

Un'altra formulazione di questo medicinale (compresse) può essere più adatta per adulti e bambini più grandi (ad es. adolescenti); chieda al medico o al farmacista.

La dose raccomandata per i bambini in base al peso è la seguente:

Fascia di peso del paziente	mg per dose (ogni 12 ore)	Volume della sospensione orale di fidaxomicina (ogni 12 ore)
< 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

Può assumere DIFICLIR prima, durante o dopo i pasti.

Come prendere la dose di DIFICLIR utilizzando una siringa per uso orale

Il farmacista o l'operatore sanitario prepareranno DIFICLIR sospensione orale prima di fornirlo a lei. Se il prodotto non le è stato fornito in forma di sospensione, contattare il farmacista o il personale sanitario.

Istruzioni per l'uso:

Usi la siringa per uso orale e l'adattatore forniti dal farmacista o dall'operatore sanitario per assicurarsi di misurare la giusta quantità. Se non le è stata fornita una siringa per uso orale e un adattatore per via orale, contattare il farmacista o l'operatore sanitario.

Il farmacista le consiglierà come quantificare il medicinale usando la siringa per uso orale. Prima di utilizzare la sospensione DIFICLIR si vedano le istruzioni di seguito.

1. Togliere il flacone dal frigorifero 15 minuti prima della somministrazione.
2. Dopo 15 minuti, agitare delicatamente il flacone 10 volte e lasciare riposare il flacone per 1 minuto.
3. Verificare se il liquido è liscio e non grumoso (cioè omogeneo).
4. Rimuovere il tappo e attaccare l'adattatore al flacone secondo le istruzioni del farmacista o dell'operatore sanitario.
5. Inserire la punta della siringa per uso orale nell'adattatore fino a quando non è saldamente in posizione.
6. Agitare il flacone dall'alto verso il basso 3 volte e quindi capovolgerlo in modo che la siringa si trovi sul fondo.
7. Tirare indietro lo stantuffo della siringa per uso orale per prelevare dal flacone capovolto la quantità prescritta dal medico.
8. Lasciare la siringa in posizione e capovolgere il flacone in posizione verticale, assicurandosi che lo stantuffo non si sposti. Rimuovere delicatamente la siringa dall'adattatore e assicurarsi che è stata misurata la dose appropriata.
9. Somministrare lentamente la sospensione orale direttamente nella bocca del paziente fino a quando non viene somministrato tutto il fluido del medicinale.
10. Se le è stato fornito un adattatore a pressione, lasci l'adattatore sul collo del flacone o segua le istruzioni del farmacista o dell'operatore sanitario.
11. Dopo la somministrazione, conservare la sospensione rimanente in frigorifero.
12. Per consentire il riutilizzo della siringa per uso orale, sciacquare la siringa con acqua potabile calda (minimo per 3 volte) o fino a quando dalla siringa non fuoriesce acqua pulita. Asciugare il più possibile le superfici esterne e interne. Lasciare asciugare fino al successivo utilizzo.

Se ha iniziato a usare questo prodotto in ospedale, il farmacista o l'operatore sanitario le fornirà la sospensione, la siringa per uso orale e l'adattatore al momento della dimissione.

Se prende più DIFICLIR di quanto deve

Se ha preso più sospensione orale di quanto deve, consulti il medico. Porti con sé la confezione del medicinale così il medico potrà rendersi conto di cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere DIFICLIR

Prenda la sospensione orale appena se ne ricorda, a meno che non sia l'ora della dose successiva. In questo caso non prenda la dose dimenticata. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con DIFICLIR

Non sospenda l'assunzione di DIFICLIR, a meno che il medico non glielo abbia consigliato.

Continui ad assumere il medicinale fino a che il trattamento è concluso, anche se si sente meglio. Se smette di prendere il medicinale troppo presto, l'infezione può ripresentarsi.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Possono verificarsi gravi reazioni allergiche, inclusa difficoltà nel respirare (dispnea), gonfiore del viso o della gola (angioedema), grave eruzione cutanea (rash) o forte prurito (vedere paragrafo 2). Se si verificano queste reazioni, smetta di prendere DIFICLIR e si rivolga immediatamente al medico, al farmacista o al Pronto Soccorso dell'ospedale più vicino.

Gli effetti indesiderati più **comuni** (che possono interessare fino a 1 persona su 10) sono:

- vomito
- nausea
- costipazione.

Altri possibili effetti indesiderati sono:

Effetti indesiderati **non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- riduzione dell'appetito
- capogiro, mal di testa
- bocca secca, alterazione del senso del gusto (disgeusia)
- sensazione di gonfiore addominale, aria (flatulenza)
- rash, prurito

Effetti indesiderati di frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- gonfiore del viso e della gola (angioedema), problemi di respirazione (dispnea)

Effetti indesiderati aggiuntivi in bambini e adolescenti

- orticaria.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V*.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare DIFICLIR

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

DIFICLIR le sarà fornito come sospensione, che può essere conservata fino a 12 giorni. Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non utilizzare la sospensione dopo la data di scadenza che è scritta sull'etichetta del flacone.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene DIFICLIR

- Il principio attivo è fidaxomicina.
- Gli altri componenti sono: cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato, gomma xantano, acido citrico, citrato di sodio, benzoato di sodio (vedere paragrafo 2), sucralosio, aroma di frutti di bosco.

Descrizione dell'aspetto di DIFICLIR e contenuto della confezione

DIFICLIR si presenta come granuli per sospensione orale di colore da bianchi a giallastri in un flacone di vetro ambrato.

DIFICLIR le sarà fornito come sospensione orale dal farmacista o dall'infermiere, e apparirà come una sospensione di colore da bianca a bianca giallastra.

La confezione non contiene la siringa per uso orale e l'adattatore per utilizzare questo prodotto. Questi le saranno forniti dal farmacista o dall'infermiere.

DIFICLIR è anche disponibile nella formulazione compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Germania

Produttore

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden

Germania

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le seguenti informazioni sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari

Istruzioni per la ricostituzione:

1. Agitare il flacone di vetro per accertarsi che i granuli si muovano liberamente e che non si sia verificata agglutinazione.
2. Misurare 105 ml di acqua purificata e aggiungerla al flacone di vetro. Si noti che non è stata stabilita la stabilità dei granuli di fidaxomicina sospesi in acqua minerale, acqua di rubinetto o altri liquidi.
3. Chiudere il flacone di vetro e agitare energicamente per almeno 1 minuto.
4. Verificare che nel liquido risultante non rimangano granuli incrostati sul fondo del flacone o grumi. Se si osservano granuli incrostati o grumi, agitare di nuovo vigorosamente il flacone di vetro per almeno 1 minuto.
5. Lasciare riposare il flacone per 1 minuto.
6. Verificare se si ottiene una sospensione omogenea.
7. Scrivere la data di scadenza della sospensione ricostituita sull'etichetta del flacone (la durata di conservazione della sospensione ricostituita è di 12 giorni).
8. Conservare la bottiglia a temperatura refrigerata (2-8 ° C) prima e durante l'uso.
9. Selezionare una siringa per somministrazione orale e un adattatore per flaconi adatti per l'erogazione di medicinali liquidi, per misurare la dose corretta.

Dopo la ricostituzione, la sospensione (110 ml) apparirà da bianca a bianco giallastra.

Una siringa per uso orale e un adattatore appropriati disponibili in commercio adatti per l'erogazione di medicinali liquidi devono essere selezionati dal personale sanitario al fine di consentire al paziente o a chi se ne prende cura di misurare la dose corretta. L'adattatore deve essere idoneo all'uso in combinazione con la siringa per uso orale selezionata e adattarsi alla dimensione del collo del flacone, ad esempio un adattatore per flaconi a pressione (27 mm) o un adattatore universale per flaconi.

Nel caso in cui il trattamento con fidaxomicina sia iniziato in ambiente ospedaliero e il paziente venga dimesso prima della fine del trattamento in ospedale, il paziente deve ricevere la sospensione orale e una siringa e un adattatore orali adatti. I pazienti o chi se ne prende cura non devono preparare la sospensione orale a casa.

La capacità della siringa per uso orale raccomandata per misurare la dose della sospensione orale è illustrata nella tabella seguente.

Capacità della siringa per uso orale suggerita per una somministrazione accurata

Volume di dose prescritto	Capacità della siringa per uso orale raccomandata
1 ml	Siringa per uso orale da 1ml
2 – 5 ml	Siringa per uso orale da 5 ml

Se possibile, la graduazione corrispondente alla dose appropriata deve essere contrassegnata o evidenziata sulla siringa per uso orale (secondo la tabella di dosaggio nella sezione 3).

Somministrazione tramite sonda per nutrizione enterale:

In caso di somministrazione mediante una sonda per nutrizione enterale, è necessario che l'operatore

sanitario selezioni un'apposita sonda disponibile in commercio. Le sonde per nutrizione enterale in polivinilcloruro (PVC) e poliuretano (PUR) sono risultate compatibili con la sospensione orale. Le dimensioni raccomandate della sonda per alimentazione enterale e il volume di lavaggio dell'acqua sono riportati nella tabella seguente.

Dimensione della sonda per alimentazione enterale e volume di lavaggio raccomandati

Dimensione della sonda raccomandata (diametro)	Volume di lavaggio raccomandato*
4 Fr	almeno 1 ml
5 Fr	almeno 2 ml
6 – 7 Fr	almeno 3 ml
8 Fr	almeno 4 ml

* Basato su una sonda di 120 cm