

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DIFICLIR 200 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje fidaxomicinum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

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

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Dospělí pacienti*

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

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

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

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

##### *Porucha funkce jater*

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

#### Pediatrická populace

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

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

#### Způsob podání

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hypersenzitivní reakce

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

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

#### Porucha funkce ledvin a jater

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

#### Pseudomembranózní kolitida, fulminantní nebo život ohrožující CDI

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

#### Současné podávání silných inhibitorů P-glykoproteinu

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

#### Pediatrická populace

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

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

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Účinek P-gp inhibitorů na fidaxomicin

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

### Účinek fidaxomicinu na substráty P-gp

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

### Účinek fidaxomicinu na jiné transportéry

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

### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

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

### Kojení

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

### Fertilita

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

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

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

### Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

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

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

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky**

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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

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

#### Pediatrická populace

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antidiaroeika, střevní protizánětlivá a protinfekční léčiva, antibiotika

ATC kód: A07AA12

### Mechanismus účinku

Fidaxomicin je antibiotikum patřící do třídy makrocyclických antibakteriálních látek.

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

### Farmakokinetické/farmakodynamické (PK/PD) vztahy

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

### Hraniční hodnoty

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

### Antimikrobiální spektrum

Fidaxomicin je antimikrobiální lék s úzkým spektrem a baktericidní aktivitou proti bakteriím *C. difficile*. Fidaxomicin má MIC<sub>90</sub> 0,25 mg/l proti *C. difficile* a jeho hlavní metabolit, OP-1118, má MIC<sub>90</sub> 8 mg/l. Gramnegativní organismy nejsou ze své podstaty citlivé na fidaxomicin.

### Účinek na střevní flóru

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

### Mechanismus rezistence

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

V pivotních klinických studiích byla jako sekundární cílový bod hodnocena míra rekurence do 30 dnů od léčby. Míra rekurence (včetně relapsů) byla významně nižší u fidaxomicinu (14,1% oproti 26,0% s 95% CI (intervalem spolehlivosti) [-16,8 % -6,8 %]), avšak tyto studie nebyly prospektivně designovány k průkazu prevence reinfekce novým kmenem.

#### *Popis populace pacientů v klinických studiích*

Ve dvou klinických studiích u pacientů s CDI 47,9 % (479/999) z těchto pacientů (populace podle protokolu) bylo ve věku  $\geq 65$  let a 27,5 % (275/999) pacientů bylo během období studie léčeno současně antibiotiky. Dvacet čtyři procent pacientů v těchto studiích splňovalo na počátku nejméně jedno z následujících tří kritérií hodnocení závažnosti: tělesná teplota  $> 38,5$  °C, počet leukocytů  $>$

15 000, nebo hladina kreatininu  $\geq 1,5$  mg/dl; Pacienti s fulminantní kolitidou a pacienti s více epizodami (definovanými jako více než jedna epizoda za poslední 3 měsíce) CDI byli z těchto studií vyloučeni.

### Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

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

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

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

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

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

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

Fidaxomicin neindikuje ani neinhibuje enzymy CYP450 *in vitro*.

### Eliminace

Po jednorázové dávce 200 mg fidaxomicinu byla většina podané dávky (přes 92 %) objevena ve stolici jako fidaxomicin nebo jeho metabolit OP-1118 (66 %). Hlavní eliminační cesty systémově dostupného fidaxomicinu dosud nebyly popsány. Eliminace močí je zanedbatelná (< 1 %). V lidské moči byly

zaznamenány pouze velmi nízké hladiny OP-1118 a žádný fidaxomicin. Poločas eliminace fidaxomicinu je přibližně 8–10 hod.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

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

#### *Pediatrická populace*

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

#### *Zánětlivé střevní onemocnění*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

#### *Pohlaví, tělesná hmotnost a rasa*

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza

Předbobtnalý kukuřičný škrob



Hyprolosa  
Butylhydroxytoluen  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E171)  
Mastek  
Makrogol  
Sójový lecithin

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/733/003-004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. prosince 2011  
Datum posledního prodloužení registrace: 22. srpna 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

**02/2020**

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

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DIFICLIR 40 mg/ml granule pro perorální suspenzi

## 2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ forma

Granule pro perorální suspenzi.

Bílé až krémově bílé granule.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

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

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

### 4.2 Dávkování a způsob podávání

#### Dávkování

##### Dospělí

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

#### Zvláštní populace

##### *Porucha funkce ledvin*

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

##### *Porucha funkce jater*

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

#### Pediatrická populace

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

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

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

**Tabulka 1: Dávkovací pokyny pro perorální suspenzi**

Hmotnostní rozmezí pacienta	Dávka v mg (každých 12 hodin)	Objem perorální suspenze fidaxomicinu (každých 12 hodin)
≤ 4,0 kg	40 mg	1 ml
4,0 - < 7,0 kg	80 mg	2 ml
7,0 - < 9,0 kg	120 mg	3 ml
9,0 - < 12,5 kg	160 mg	4 ml
≥ 12,5 kg	200 mg	5 ml

### Způsob podání

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

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

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

Návod pro přípravu perorální suspenze:

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

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

### **4.3 Kontraindikace**

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

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hypersenzitivní reakce

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

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

#### Porucha funkce ledvin a jater

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

#### Pseudomembranózní kolitida, fulminantní nebo život ohrožující CDI

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

#### Současné podávání silných inhibitorů P-glykoproteinu

Nedoporučuje se současné podávání silných inhibitorů P-glykoproteinu, jako jsou cyklosporin, ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, verapamil, dronedaron a amiodaron (viz body 4.5 a 5.2).

V případě, že fidaxomicin je podáván současně se silnými inhibitory P-glykoproteinu, je třeba opatrnost.

#### DIFICILIR obsahuje sodík

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

#### Pediatrická populace

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

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

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

#### *Obsahuje natrium-benzoát*

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

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Účinek inhibitorů P-gp na fidaxomicin

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

#### Účinek fidaxomicinu na substráty P-gp

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

#### Účinek fidaxomicinu na další transportéry

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

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

## Těhotenství

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

## Kojení

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

## Fertilita

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

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

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

#### Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

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

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

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

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

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

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

## Pediatrická populace

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

## Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

## **4.9 Předávkování**

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

#### Mechanismus účinku

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

#### Farmakokinetické/farmakodynamické (PK/PD) vztahy

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

#### Hraniční hodnoty

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

#### Antimikrobiální spektrum

Fidaxomicin antimikrobiální lék s úzkým spektrem a baktericidní aktivitou proti bakteriím *C. difficile*. Fidaxomicin má MIC<sub>90</sub> 0.25 mg/l oproti *C. difficile* a jeho hlavní metabolit OP-1118 má MIC<sub>90</sub> 8 mg/l. Gramnegativní organizmy nejsou ze své podstaty citlivé na fidaxomicin.

## Účinek na střevní flóru

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

## Mechanismus rezistence

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

## Klinická účinnost u dospělých

V pivotních klinických studiích byla jako sekundární cílový bod hodnocena míra rekurence do 30 dnů od léčby. Míra rekurence (včetně relapsů) byla významně nižší u fidaxomicinu (14,1% oproti 26,0% s 95% CI (*intervalem spolehlivosti*) [-16,8% -6,8%]), avšak tyto studie nebyly prospektivně designovány k průkazu prevence reinfekce novým kmenem.

### *Popis populace pacientů v klinických studiích*

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

## Pediatrická populace

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

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

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

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

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



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

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

### Distribuce

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

### Biotransformace

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

Fidaxomicin neindukuje ani neinhibuje enzymy CYP450 *in vitro*.

### Eliminace

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

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Pediatrická populace*

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

#### *Starší pacienti*

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

#### *Zánětlivé onemocnění střev*

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

#### *Porucha funkce jater*

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

#### *Porucha funkce ledvin*

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

### *Pohlaví, tělesná hmotnost a rasa*

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

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

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

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

Rekonstituovaná suspenze je stabilní po dobu 12 dní v chladničce (2°C – 8°C).

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

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

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

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

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

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

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

#### Pokyny pro rekonstituci:

1. Protřepete skleněnou lahvičku, abyste zajistil(a), že se granule volně pohybují a že nejsou slepené.
2. Odměřte 105 ml čišťené vody a nalijte jí do skleněné lahvičky. Berte na vědomí, že stabilita granulí fidaxomicinu rozpuštěných v minerální vodě, kohoutkové vodě, nebo jiných tekutinách nebyla stanovena.
3. Uzavřete skleněnou lahvičku a rázně protřepávejte po dobu alespoň 1 minuty.
4. Ověřte, že ve výsledné tekutině nejsou na dně lahvičky přilepené žádné zbývající granule nebo jakékoliv hrudky. Pokud zpozorujete slepené granule nebo jakékoliv hrudky, znovu rázně protřepávejte tekutinu v lahvičce po dobu alespoň 1 minuty.
5. Nechejte lahvičku stát po dobu 1 minuty.
6. Ověřte, že jste připravil(a) homogenní suspenzi.
7. Zapište dobu použitelnosti rekonstituované suspenze na štítek lahvičky (doba použitelnosti rekonstituované suspenze je 12 dní).
8. Před a během použití uchovávejte lahvičku při teplotě v chladničce (2°C -8°C).
9. Vyberte patřičnou perorální stříkačku a nástavec na láhve vhodný pro dávkování tekutého léčivého přípravku pro odměření správné dávky.

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

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

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

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

**Tabulka 3: Navrhovaná kapacita perorální stříkačky pro přesné dávkování**

<b>Předepsaný objem dávky</b>	<b>Doporučená kapacita perorální stříkačky</b>
1 ml	1 ml perorální stříkačka
2 – 5 ml	5 ml perorální stříkačka

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

#### Podání sondou pro enterální výživu:

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

**Tabulka 4: Doporučená velikost sondy pro enterální výživu a proplachovací objem**

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

\* Na základě sond o rozměru 120 cm

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/733/005

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/ PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. prosince 2011  
Datum posledního prodloužení registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU 02/2020**

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