

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIFICLIR 200 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de fidaxomicina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos con forma de cápsula de 14 mm, de color blanco a blanquecino, con “FDX” grabado en un lado y “200” en el otro lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

DIFICLIR comprimidos recubiertos con película está indicado para el tratamiento de infecciones por *Clostridioides difficile* (ICD), también conocidas como diarreas asociadas a *C. difficile* (DACD) en adultos y en pacientes pediátricos que pesen al menos 12,5 kg (ver secciones 4.2 y 5.1).

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Dosificación estándar

La dosis recomendada es 200 mg (un comprimido), administrado dos veces al día (cada 12 horas) durante 10 días (ver sección 5.1).

DIFICLIR 40 mg/ml granulado para suspensión oral se puede utilizar en pacientes adultos que tengan dificultad para tragar comprimidos.

Dosificación pulsada extendida

Fidaxomicina 200 mg comprimidos administrada dos veces al día durante los días 1-5 (sin toma de comprimido el día 6) y a continuación una vez al día en días alternos durante los días 7-25 (ver sección 5.1).

Si se ha olvidado una dosis, debe tomarse la dosis omitida lo antes posible o, si se acerca la hora de la siguiente dosis, debe saltarse el comprimido.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se considera necesario realizar ajustes de dosis (ver sección 5.2)

Insuficiencia renal

No se considera necesario realizar ajustes de dosis. Debido a que los datos clínicos son limitados para esta población, fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se considera necesario realizar ajustes de dosis. Debido a que los datos clínicos son limitados para esta población, fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

La dosis recomendada en pacientes pediátricos que pesen al menos 12,5 kg es 200 mg administrados dos veces al día (cada 12 horas) durante 10 días, utilizando los comprimidos recubiertos con película o el granulado para suspensión oral.

En pacientes que pesen menos de 12,5 kg se recomienda reducir la dosis. Consultar la Ficha técnica o Resumen de las Características del Producto de DIFICLIR 40 mg/ml granulado para suspensión oral.

Forma de administración

DIFICLIR se administra por vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película deben administrarse enteros con agua.

Se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema grave (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento con fidaxomicina tiene lugar una reacción alérgica grave, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento y adoptar las medidas adecuadas.

Algunos pacientes con reacciones de hipersensibilidad notificaron antecedentes de alergia a macrólidos. Fidaxomicina se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a macrólidos.

Insuficiencia renal y hepática

Debido a los datos clínicos limitados, fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 5.2).

Colitis pseudomembranosa, ICD fulminantes o que impliquen riesgo vital

Debido a los datos clínicos limitados, fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con colitis pseudomembranosa, con ICD fulminantes o que impliquen riesgo vital.

Administración concomitante de inhibidores potentes de la glucoproteína P

No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la glucoproteína P, tales como ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona y amiodarona (ver secciones 4.5 y 5.2). Se recomienda precaución cuando se administren concomitantemente fidaxomicina con inhibidores potentes de la glucoproteína P.

Población pediátrica

En los ensayos clínicos solo ha estado expuesto a fidaxomicina un paciente pediátrico de menos de 6 meses de edad. Por lo tanto, se deben tratar con precaución los pacientes de menos de 6 meses de edad.

Las pruebas de colonización por *C. difficile* o de toxinas no se recomiendan en niños menores de 1 año, debido a la alta tasa de colonización asintomática salvo en presencia de diarrea grave en niños con factores de riesgo para la estasis como la enfermedad de Hirschsprung, atresia anal corregida quirúrgicamente u otros trastornos graves de la motilidad. Deben buscarse siempre etiologías alternativas y la enterocolitis por *C. difficile* debe quedar probada.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los inhibidores de la gp-P sobre fidaxomicina

Fidaxomicina es un sustrato de la gp-P. La administración concomitante de dosis únicas del inhibidor de la gp-P ciclosporina A y de fidaxomicina en voluntarios sanos provocó un aumento de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC de fidaxomicina de 4 veces y 2 veces respectivamente, y un aumento de la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del principal metabolito activo OP-1118 de 9,5 veces y 4 veces respectivamente. Como no está clara la relevancia clínica de este aumento de la exposición, no se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la gp-P, tales como ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona y amiodarona (ver secciones 4.4 y 5.2).

Efecto de fidaxomicina sobre los sustratos de la gp-P

Fidaxomicina puede ser un inhibidor de leve a moderado de la gp-P intestinal. Fidaxomicina (200 mg dos veces al día) tuvo un efecto reducido pero no clínicamente relevante sobre la exposición a la digoxina. Sin embargo, no se puede descartar un efecto más amplio sobre sustratos de la gp-P con menor biodisponibilidad, más sensibles a la inhibición de la gp-P intestinal, como el etexilato de dabigatrán.

Efecto de fidaxomicina sobre otros transportadores

Fidaxomicina no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la exposición de rosuvastatina, un sustrato de los transportadores OATP2B1 y BCRP. La administración concomitante en personas sanas de 200 mg de fidaxomicina dos veces al día, con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre el AUC_{inf} de rosuvastatina.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles relativos al uso de fidaxomicina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de fidaxomicina durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si fidaxomicina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Aunque no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a fidaxomicina es baja, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con fidaxomicina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Fidaxomicina no tuvo efectos sobre la fertilidad cuando se evaluó en ratas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de DIFICLIR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son vómitos (1,2%), náuseas (2,7%) y estreñimiento (1,2%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 1 recoge las reacciones adversas asociadas a la administración de fidaxomicina dos veces al día en el tratamiento de la infección por *C. difficile*, notificadas en al menos dos pacientes, presentadas según la clasificación por órganos y sistemas.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		erupción, prurito	reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito	
Trastornos del sistema nervioso		mareo, cefalea, disgeusia	
Trastornos gastrointestinales	vómitos, náuseas, estreñimiento	distensión abdominal, flatulencias, sequedad de boca	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Durante la poscomercialización se han notificado reacciones agudas de hipersensibilidad, tales como angioedema y disnea (ver sección 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

Se ha evaluado la seguridad y la eficacia de fidaxomicina en 136 pacientes desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. Cabe esperar que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sean iguales que en adultos. Además de las reacciones adversas que se muestran en la tabla 1, se notificaron dos casos de urticaria.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado reacciones adversas debido a sobredosis aguda durante los estudios clínicos o en los datos poscomercialización. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de reacciones adversas, y se recomiendan medidas generales de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales, antibióticos, código ATC: A07AA12

Mecanismo de acción

Fidaxomicina es un antibiótico que pertenece al grupo de los antibacterianos macrocíclicos. Fidaxomicina es bactericida e inhibe la síntesis de ARN por la ARN polimerasa bacteriana. Interfiere con la ARN polimerasa en un lugar distinto del de las rifamicinas. La inhibición de la ARN polimerasa del *C. difficile* se produce a una concentración 20 veces más baja que la correspondiente a la enzima de *E. coli* (1 μ M frente a 20 μ M), lo que explica parcialmente la especificidad significativa de la actividad de fidaxomicina. Se ha demostrado que fidaxomicina inhibe la esporulación de *C. difficile* in vitro.

Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD)

Fidaxomicina es un medicamento de acción local. Como agente tópico, no se pueden establecer relaciones PK/PD, sin embargo los datos in vitro revelan que fidaxomicina posee una actividad bactericida dependiente del tiempo y sugieren que el tiempo por encima de la CMI puede ser el parámetro más predictivo de la eficacia clínica.

Puntos de corte

Fidaxomicina es un medicamento de acción tópica que no se puede utilizar para tratar infecciones sistémicas; por consiguiente, no es relevante la determinación de un punto de corte clínico. El punto de corte epidemiológico para fidaxomicina y *C. difficile*, distinguiendo la población natural de los aislados con muestras de resistencia adquirida, es $\geq 1,0$ mg/l.

Espectro antimicrobiano

Fidaxomicina es un medicamento antimicrobiano de espectro reducido con actividad bactericida frente a *C. difficile*. Fidaxomicina presenta una CMI₉₀ de 0,25 mg/l frente a *C. difficile* y su metabolito

principal, OP-1118, presenta una CMI₉₀ de 8 mg/l. Los microorganismos gram negativos no son intrínsecamente sensibles a fidaxomicina.

Efecto sobre la flora intestinal

Los estudios han demostrado que el tratamiento con fidaxomicina no afecta a las concentraciones de *Bacteroides* ni a otros componentes mayoritarios de la microflora en las heces de los pacientes con ICD.

Mecanismo de resistencia

No hay elementos transferibles conocidos que confieran resistencia a fidaxomicina. Tampoco se ha descubierto resistencia cruzada con ninguna otra clase de antibióticos como betalactámicos, macrólidos, metronidazol, quinolonas, rifampicina y vancomicina. Mutaciones concretas de la ARN polimerasa se asocian a una sensibilidad reducida a la fidaxomicina.

Eficacia clínica en adultos

La eficacia de fidaxomicina se evaluó en dos estudios pivotaes de fase 3, aleatorizados y doble ciego (Estudio 003 y 004). Fidaxomicina se comparó con vancomicina administrada por vía oral. La variable primaria fue la curación clínica evaluada al cabo de 12 días.

En ambos estudios se demostró la no inferioridad de fidaxomicina en comparación con vancomicina (ver tabla 2)

Tabla 2 Resultados combinados de los estudios 003 y 004

Por Protocolo (PP)	Fidaxomicina (200mg bid durante 10 días)	Vancomicina (125mg qid durante 10 días)	Intervalo de Confianza 95%*
Curación Clínica	91,9% (442/481 pacientes)	90,2% (467/518 pacientes)	(-1,8, 5,3)
Intención de Tratar modificada (mITT)	Fidaxomicina (200mg bid)	Vancomicina (125mg qid)	Intervalo de Confianza 95%*
Curación Clínica	87,9% (474/539 pacientes)	86,2% (488/566 pacientes)	(-2,3, 5,7)

* para la diferencia de tratamiento

La tasa de recidivas en los 30 días siguientes al tratamiento se evaluó como variable secundaria. La tasa de recidivas (incluyendo recaídas) fue significativamente menor con fidaxomicina (14,1% frente a 26,0% con un IC del 95% de [-16,8%, -6,8%]), sin embargo, estos ensayos no fueron diseñados prospectivamente para demostrar la prevención de la reinfección con una nueva cepa.

Descripción de la población de pacientes incluidos en los ensayos clínicos pivotaes en adultos

En los dos ensayos clínicos pivotaes realizados en pacientes con ICD, el 47,9% (479/999) de los pacientes (población por protocolo) eran ≥ 65 años de edad y el 27,5% (275/999) de los pacientes fueron tratados con antibióticos concomitantes durante el periodo del estudio. El 24% de los pacientes cumplieron al inicio al menos uno de los tres siguientes criterios de puntuación de la gravedad: temperatura corporal $> 38,5$ °C, recuento de leucocitos > 15.000 o valor de creatinina $\geq 1,5$ mg/dl. Los pacientes con colitis fulminante y los pacientes con múltiples episodios de ICD (definido como más de un episodio previo dentro de los 3 meses anteriores) fueron excluidos de los estudios.

Ensayo con la dosificación pulsada extendida de fidaxomicina (EXTEND)

EXTEND fue un estudio abierto y aleatorizado que comparó la dosificación pulsada extendida de fidaxomicina con vancomicina administrada por vía oral. La variable principal fue la curación clínica sostenida 30 días después del final del tratamiento (día 55 para fidaxomicina, día 40 para

vancomicina). La curación clínica sostenida 30 días después del final del tratamiento fue significativamente mayor para fidaxomicina frente a vancomicina (ver la tabla 3).

Tabla 3 Resultados del estudio EXTEND

Intención de Tratar modificada (mITT)	Fidaxomicina (200mg bid durante 5 días y a continuación 200mg cada dos días)	Vancomicina (125mg qid durante 10 días)	Intervalo de Confianza 95%*
Curación clínica 30 días después del final del tratamiento	70,1% (124/177 pacientes)	59,2% (106/179 pacientes)	(1,0 – 20,7)

*para la diferencia de tratamiento

Descripción de la población de pacientes en el ensayo de dosificación pulsada extendida de fidaxomicina

El ensayo se realizó con adultos de 60 años de edad o más. La mediana de edad de los pacientes era de 75 años. El 72% (257/356) recibió otros antibióticos en los últimos 90 días. El 36,5% tenía una infección grave.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de fidaxomicina en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad se investigó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento del investigador y de grupos paralelos. En este estudio, 148 pacientes fueron aleatorizados al grupo de fidaxomicina o de vancomicina en una proporción 2:1. En total, 30, 49, 40 y 29 pacientes fueron aleatorizados en los grupos de edad del nacimiento a < 2 años, de 2 a < 6 años, de 6 a < 12 años y de 12 a < 18 años, respectivamente. La respuesta clínica confirmada 2 días después de finalizar el tratamiento fue similar entre los grupos de fidaxomicina y vancomicina (77,6% frente a 70,5% con una diferencia puntual del 7,5% y un IC del 95% para la diferencia de [-7,4%; 23,9%]). La tasa de recidivas en los 30 días siguientes a la finalización del tratamiento fue numéricamente inferior con fidaxomicina (11,8% frente a 29,0%), aunque la diferencia de tasas no es estadísticamente significativa (diferencia puntual de -15,8% e IC del 95% para la diferencia de [-34,5%; 0,5%]). Ambos tratamientos mostraron un perfil de seguridad similar.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad en humanos. En adultos sanos, la $C_{máx}$ es de aproximadamente 9,88 ng/ml y el AUC_{0-t} es de 69,5 ng-h/ml tras la administración de 200 mg de fidaxomicina, con una $T_{máx}$ de 1,75 horas. En pacientes con ICD, las concentraciones plasmáticas máximas medias de fidaxomicina y de su metabolito principal OP-1118 tiende a ser de 2 a 6 veces más alta que en adultos sanos. Se produjo una escasa acumulación de fidaxomicina o de OP-1118 en plasma tras la administración de 200 mg de fidaxomicina cada 12 horas durante 10 días.

La $C_{máx}$ para fidaxomicina y OP-1118 en plasma fue un 22% y 33% más baja tras una comida con un alto contenido en grasa que en ayunas, si bien el grado de exposición (AUC_{0-t}) fue equivalente.

Fidaxomicina y su metabolito OP-1118 son sustratos de la gp-P.

Los estudios *in vitro* mostraron que fidaxomicina y el metabolito OP-1118 son inhibidores de los transportadores BCRP, MRP2 y OATP2B1, pero no se demostró que sean sustratos. En condiciones de uso clínico, fidaxomicina carece de efectos clínicamente relevantes sobre la exposición de rosuvastatina, un sustrato de OATP2B1 y BCRP (ver sección 4.5). Aún se desconoce la relevancia clínica de la inhibición del MRP2.

Distribución

Debido a la escasa absorción de fidaxomicina, se desconoce el volumen de distribución en humanos.

Biotransformación

Debido a los bajos niveles de absorción sistémica de fidaxomicina, no se han realizado análisis amplios de los metabolitos en plasma. Un metabolito principal, el OP-1118, se forma mediante hidrólisis del éster isobutírico. Los estudios sobre el metabolismo *in vitro* mostraron que la formación de OP-1118 no depende de las enzimas CYP450. Este metabolito también presenta actividad antimicrobiana (ver sección 5.1).

Fidaxomicina no induce ni inhibe las enzimas CYP450 *in vitro*.

Eliminación

Tras la administración de una dosis única de 200 mg de fidaxomicina, la mayor parte de la dosis administrada (más del 92%) se recuperó en las heces en forma de fidaxomicina o de su metabolito OP-1118 (66%). No se han definido las principales vías de eliminación de la fidaxomicina disponible sistémicamente. La eliminación por la orina es insignificante (< 1%). En la orina humana solo se detectaron niveles muy bajos de OP-1118 y no se detectó fidaxomicina. La semivida de fidaxomicina es aproximadamente de 8 - 10 h.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Los niveles plasmáticos en personas de edad avanzada (edad \geq 65 años) suelen ser elevados. Los niveles de fidaxomicina y OP-1118 fueron aproximadamente dos veces más elevados en pacientes \geq 65 años que en pacientes < 65 años. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante.

Población pediátrica

De 1 a 5 horas después de la administración de los comprimidos recubiertos con película, las concentraciones plasmáticas medias (DE) de fidaxomicina y su metabolito principal OP-1118 en pacientes pediátricos desde 6 hasta menos de 18 años fueron de 48,53 (69,85) ng/ml y 143,63 (286,31) ng/ml, respectivamente.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Los datos de un estudio abierto, de un único grupo, en pacientes adultos con ICD y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) concomitante, indicaron que no hay una diferencia importante en las concentraciones plasmáticas de fidaxomicina ni de su metabolito principal OP-1118 en pacientes con EII comparado con pacientes sin EII de otros estudios. Los niveles plasmáticos máximos de fidaxomicina y OP-1118 en pacientes con ICD y EII concomitante estuvieron dentro del rango de los niveles encontrados en pacientes con ICD sin EII.

Insuficiencia hepática

Datos limitados obtenidos en pacientes adultos con historia activa de cirrosis hepática crónica en los estudios de fase 3 indican que la mediana de los niveles plasmáticos de fidaxomicina y OP-1118 podría ser aproximadamente 2 y 3 veces superiores respectivamente, a los de pacientes sin cirrosis.

Insuficiencia renal

Datos limitados obtenidos en pacientes adultos sugieren que no hay una diferencia importante en la concentración plasmática de fidaxomicina ni de OP-1118 entre pacientes con deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) y pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina \geq 50 ml/min).

Sexo, peso y raza

Datos limitados parecen indicar que el sexo, el peso y la raza no influyen de forma importante sobre la concentración plasmática de fidaxomicina ni de OP-1118.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Los parámetros reproductivos y de fertilidad no mostraron diferencias estadísticamente significativas en ratas tratadas con dosis de fidaxomicina de hasta 6,3 mg/kg/día (intravenoso).

No se identificaron órganos diana de la toxicidad en animales jóvenes y en los estudios preclínicos no se han observado riesgos potenciales importantes que pudieran ser relevantes para los pacientes pediátricos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de los comprimidos:

Celulosa microcristalina
Almidón pregelatinizado (de maíz)
Hidroxipropil celulosa
Butil hidroxitolueno
Glicolato sódico de almidón
Estearato de magnesio

Recubrimiento:

Alcohol polivinílico
Dióxido de titanio (E171)
Talco
Polietilenglicol
Lecitina (de soja)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters alu/alu unidosis precortados de 100 x 1 comprimido recubierto con película.
Blísters alu/alu unidosis precortados de 20 x 1 comprimido recubierto con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfeldern
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/733/003-004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 05/diciembre/2011
Fecha de la última renovación: 22/agosto/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIFICLIR 40 mg/ml granulado para suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una vez reconstituido con agua, cada ml de suspensión oral contiene 40 mg de fidaxomicina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Granulado para suspensión oral.

Granulado de color entre blanco y blanco amarillento.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

DIFICLIR granulado para suspensión oral está indicado para el tratamiento de infecciones por *Clostridioides difficile* (ICD), también conocidas como diarreas asociadas a *C. difficile* (DACD), en adultos y en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta < 18 años de edad (ver secciones 4.2 y 5.1).

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

Dosificación estándar

La dosis recomendada es 200 mg (5 ml), administrado dos veces al día (cada 12 horas) durante 10 días (ver sección 5.1).

Dosificación pulsada extendida

Fidaxomicina 40 mg/ml granulado para suspensión oral (5 ml) administrada dos veces al día durante los días 1-5 (sin toma de suspensión el día 6) y a continuación una vez al día en días alternos durante los días 7-25 (ver sección 5.1).

Si se ha olvidado una dosis, debe tomarse la dosis omitida lo antes posible o, si se acerca la hora de la siguiente dosis, debe saltarse la dosis omitida por completo.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se considera necesario realizar ajustes de dosis. Debido a que los datos clínicos son limitados para esta población, fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No se considera necesario realizar ajustes de dosis. Debido a que los datos clínicos son limitados para esta población, fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

Para una dosificación apropiada en la población pediátrica se puede utilizar el granulado para suspensión oral o los comprimidos recubiertos con película.

La dosis recomendada en pacientes pediátricos que pesen al menos 12,5 kg es 200 mg (5 ml de suspensión oral) administrados dos veces al día (cada 12 horas) durante 10 días.

En la siguiente tabla se presenta la dosis recomendada de la suspensión oral en pacientes pediátricos, según el peso corporal, que se administrará dos veces al día (cada 12 horas) durante 10 días.

Tabla 1: Instrucciones de dosificación para la suspensión oral

Rango de peso del paciente	Mg por dosis (cada 12 horas)	Volumen de la suspensión oral de fidaxomicina (cada 12 horas)
< 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

Forma de administración

DIFICLIR se administra por vía oral (por ingestión o a través de un tubo de alimentación enteral, usando una jeringa si es necesario).

El granulado para suspensión oral puede tomarse con o sin alimentos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución del medicamento antes de la administración y para la administración a través de un tubo de alimentación enteral, ver sección 6.6.

Instrucciones de uso para la suspensión oral:

Se debe sacar el frasco de la nevera 15 minutos antes de la administración y agitarlo con suavidad aproximadamente unas 10 veces. Una vez reconstituida, la suspensión oral solo se debe administrar utilizando la jeringa oral y el adaptador proporcionados por el profesional sanitario. El frasco se debe conservar en una nevera después de cada uso.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema grave (ver sección 4.8). Si durante el tratamiento con fidaxomicina tiene lugar una reacción alérgica grave, se debe interrumpir el tratamiento con el medicamento y adoptar las medidas adecuadas.

Algunos pacientes con reacciones de hipersensibilidad notificaron antecedentes de alergia a macrólidos. Fidaxomicina se debe usar con precaución en pacientes con alergia conocida a macrólidos.

Insuficiencia renal y hepática

Debido a los datos clínicos limitados, fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o con insuficiencia hepática de moderada a grave (ver sección 5.2).

Colitis pseudomembranosa, ICD fulminantes o que impliquen riesgo vital

Debido a los datos clínicos limitados, fidaxomicina se debe utilizar con precaución en pacientes con colitis pseudomembranosa, con ICD fulminantes o que impliquen riesgo vital.

Administración concomitante de inhibidores potentes de la glucoproteína P

No se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la glucoproteína P, tales como ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona y amiodarona (ver secciones 4.5 y 5.2). Se recomienda precaución cuando se administren concomitantemente fidaxomicina con inhibidores potentes de la glucoproteína P.

DIFICLIR contiene sodio

DIFICLIR contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 5ml de suspensión; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Población pediátrica

En los ensayos clínicos solo ha estado expuesto a fidaxomicina un paciente pediátrico de menos de 6 meses de edad y ninguno con un peso corporal inferior a 4 kg. Por lo tanto, fidaxomicina debe usarse con precaución en estos pacientes.

Las pruebas de colonización por *C. difficile* o de toxinas no se recomiendan en niños menores de 1 año, debido a la alta tasa de colonización asintomática salvo en presencia de diarrea grave en niños con factores de riesgo para la estasis como la enfermedad de Hirschsprung, atresia anal corregida quirúrgicamente u otros trastornos graves de la motilidad. Deben buscarse siempre etiologías alternativas y la enterocolitis por *C. difficile* debe quedar probada.

Contenido en benzoato de sodio

Este medicamento contiene 2,5 mg de benzoato de sodio (E 211) en cada ml de suspensión oral. El benzoato de sodio (E 211) puede aumentar el riesgo de ictericia en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de los inhibidores de la gp-P sobre fidaxomicina

Fidaxomicina es un sustrato de la gp-P. La administración concomitante de dosis únicas del inhibidor de la gp-P ciclosporina A y de fidaxomicina en voluntarios sanos provocó un aumento de la $C_{máx}$ y el AUC de fidaxomicina de 4 veces y 2 veces respectivamente, y un aumento de la $C_{máx}$ y el AUC del principal metabolito activo OP-1118 de 9,5 veces y 4 veces respectivamente. Como no está clara la relevancia clínica de este aumento de la exposición, no se recomienda la administración concomitante de inhibidores potentes de la gp-P, tales como ciclosporina, ketoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona y amiodarona (ver secciones 4.4 y 5.2).

Efecto de fidaxomicina sobre los sustratos de la gp-P

Fidaxomicina puede ser un inhibidor de leve a moderado de la gp-P intestinal. Fidaxomicina (200 mg dos veces al día) tuvo un efecto reducido pero no clínicamente relevante sobre la exposición a la digoxina. Sin embargo, no se puede descartar un efecto más amplio sobre sustratos de la gp-P con menor biodisponibilidad, más sensibles a la inhibición de la gp-P intestinal, como el etexilato de dabigatrán.

Efecto de fidaxomicina sobre otros transportadores

Fidaxomicina no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la exposición de rosuvastatina, un sustrato de los transportadores OATP2B1 y BCRP. La administración concomitante en personas sanas de 200 mg de fidaxomicina dos veces al día, con una dosis única de 10 mg de rosuvastatina, no tuvo un efecto clínicamente significativo sobre el AUC_{inf} de rosuvastatina.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos disponibles relativos al uso de fidaxomicina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugirieron efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de fidaxomicina durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si fidaxomicina y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Aunque no se prevén efectos en niños/recién nacidos lactantes puesto que la exposición sistémica a fidaxomicina es baja, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con fidaxomicina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Fidaxomicina no tuvo efectos sobre la fertilidad cuando se evaluó en ratas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de DIFICLIR sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son vómitos (1,2%), náuseas (2,7%) y estreñimiento (1,2%).

Tabla de reacciones adversas

La tabla 2 recoge las reacciones adversas asociadas a la administración de fidaxomicina dos veces al día en el tratamiento de la infección por *C. difficile*, notificadas en al menos dos pacientes, presentadas según el sistema de clasificación por órganos.

La frecuencia de las reacciones adversas se define de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 2: Reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		erupción, prurito	reacciones de hipersensibilidad (angioedema, disnea)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		disminución del apetito	
Trastornos del sistema nervioso		mareo, cefalea, disgeusia	
Trastornos gastrointestinales	vómitos, náuseas, estreñimiento	distensión abdominal, flatulencias, sequedad de boca	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Durante la poscomercialización se han notificado reacciones agudas de hipersensibilidad, tales como angioedema y disnea (ver sección 4.3 y 4.4).

Población pediátrica

Se ha evaluado la seguridad y la eficacia de fidaxomicina en 136 pacientes desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad. Cabe esperar que la frecuencia, el tipo y la gravedad de las reacciones adversas en niños sean iguales que en adultos. Además de las reacciones adversas que se muestran en la tabla 2, se notificaron dos casos de urticaria.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No se han notificado reacciones adversas debido a sobredosis aguda durante los estudios clínicos o en los datos poscomercialización. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de reacciones adversas, y se recomiendan medidas generales de soporte.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Antidiarreicos, agentes antiinflamatorios/antiinfecciosos intestinales, antibióticos, código ATC: A07AA12

Mecanismo de acción

Fidaxomicina es un antibiótico que pertenece al grupo de los antibacterianos macrocíclicos. Fidaxomicina es bactericida e inhibe la síntesis de ARN por la ARN polimerasa bacteriana. Interfiere con la ARN polimerasa en un lugar distinto del de las rifamicinas. La inhibición de la ARN polimerasa del *C. difficile* se produce a una concentración 20 veces más baja que la correspondiente a la enzima

de *E. coli* (1 µM frente a 20 µM), lo que explica parcialmente la especificidad significativa de la actividad de fidaxomicina. Se ha demostrado que fidaxomicina inhibe la esporulación de *C. difficile* in vitro.

Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD)

Fidaxomicina es un medicamento de acción local. Como agente tópico, no se pueden establecer relaciones PK/PD, sin embargo los datos in vitro revelan que fidaxomicina posee una actividad bactericida dependiente del tiempo y sugieren que el tiempo por encima de la CMI puede ser el parámetro más predictivo de la eficacia clínica.

Puntos de corte

Fidaxomicina es un medicamento de acción tópica que no se puede utilizar para tratar infecciones sistémicas; por consiguiente, no es relevante la determinación de un punto de corte clínico. El punto de corte epidemiológico para fidaxomicina y *C. difficile*, distinguiendo la población natural de los aislados con muestras de resistencia adquirida, es $\geq 1,0$ mg/l.

Espectro antimicrobiano

Fidaxomicina es un medicamento antimicrobiano de espectro reducido con actividad bactericida frente a *C. difficile*. Fidaxomicina presenta una CMI₉₀ de 0,25 mg/l frente a *C. difficile* y su metabolito principal, OP-1118, presenta una CMI₉₀ de 8 mg/l. Los microorganismos gram negativos no son intrínsecamente sensibles a fidaxomicina.

Efecto sobre la flora intestinal

Los estudios han demostrado que el tratamiento con fidaxomicina no afecta a las concentraciones de *Bacteroides* ni a otros componentes mayoritarios de la microflora en las heces de los pacientes con ICD.

Mecanismo de resistencia

No hay elementos transferibles conocidos que confieran resistencia a fidaxomicina. Tampoco se ha descubierto resistencia cruzada con ninguna otra clase de antibióticos como betalactámicos, macrólidos, metronidazol, quinolonas, rifampicina y vancomicina. Mutaciones concretas de la ARN polimerasa se asocian a una sensibilidad reducida a la fidaxomicina.

Eficacia clínica en adultos

La eficacia de fidaxomicina se evaluó en dos estudios pivotaes de fase 3, aleatorizados y doble ciego (Estudio 003 y 004). Fidaxomicina se comparó con vancomicina administrada por vía oral. La variable principal fue la curación clínica evaluada al cabo de 12 días.

En ambos estudios se demostró la no inferioridad de fidaxomicina en comparación con vancomicina (ver tabla 3).

Tabla 3 Resultados combinados de los estudios 003 y 004

Por Protocolo (PP)	Fidaxomicina (200mg bid durante 10 días)	Vancomicina (125mg qid durante 10 días)	Intervalo de Confianza 95%*
Curación Clínica	91,9% (442/481 pacientes)	90,2% (467/518 pacientes)	(-1,8, 5,3)
Intención de Tratar modificada (mITT)	Fidaxomicina (200mg bid)	Vancomicina (125mg qid)	Intervalo de Confianza 95%*
Curación Clínica	87,9% (474/539 pacientes)	86,2% (488/566 pacientes)	(-2,3, 5,7)

* para la diferencia de tratamiento

La tasa de recidivas en los 30 días siguientes al tratamiento se evaluó como variable secundaria. La tasa de recidivas (incluyendo recaídas) fue significativamente menor con fidaxomicina (14,1% frente a 26,0% con un IC del 95% de [-16,8%, -6,8%]), sin embargo, estos ensayos no fueron diseñados prospectivamente para demostrar la prevención de la reinfección con una nueva cepa.

Descripción de la población de pacientes incluidos en los ensayos clínicos pivotaes en adultos

En los dos ensayos clínicos pivotaes realizados en pacientes con ICD, el 47,9% (479/999) de los pacientes (población por protocolo) eran ≥ 65 años de edad y el 27,5% (275/999) de los pacientes fueron tratados con antibióticos concomitantes durante el periodo del estudio. El 24% de los pacientes cumplieron al inicio al menos uno de los tres siguientes criterios de puntuación de la gravedad: temperatura corporal $> 38,5$ °C, recuento de leucocitos > 15.000 o valor de creatinina $\geq 1,5$ mg/dl. Los pacientes con colitis fulminante y los pacientes con múltiples episodios de ICD (definido como más de un episodio previo dentro de los 3 meses anteriores) fueron excluidos de los estudios.

Ensayo con la dosificación pulsada extendida de fidaxomicina (EXTEND)

EXTEND fue un estudio abierto y aleatorizado que comparó la dosificación pulsada extendida de fidaxomicina con vancomicina administrada por vía oral. La variable principal fue la curación clínica sostenida 30 días después del final del tratamiento (día 55 para fidaxomicina, día 40 para vancomicina). La curación clínica sostenida 30 días después del final del tratamiento fue significativamente mayor para fidaxomicina frente a vancomicina (ver la tabla 4).

Tabla 4 Resultados del estudio EXTEND

Intención de Tratar modificada (mITT)	Fidaxomicina (200mg bid durante 5 días y a continuación 200mg cada dos días)	Vancomicina (125mg qid durante 10 días)	Intervalo de Confianza 95%*
Curación clínica 30 días después del final del tratamiento	70,1% (124/177 pacientes)	59,2% (106/179 pacientes)	(1,0 – 20,7)

*para la diferencia de tratamiento

Descripción de la población de pacientes en el ensayo de dosificación pulsada extendida de fidaxomicina

El ensayo se realizó con adultos de 60 años o más. La edad media de los pacientes era de 75 años. El 72% (257/356) recibió otros antibióticos en los últimos 90 días. El 36,5% tenía una infección grave.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de fidaxomicina en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años de edad se investigó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, con enmascaramiento del investigador y de grupos paralelos. En este estudio, 148 pacientes fueron aleatorizados al grupo de fidaxomicina o de vancomicina en una proporción 2:1. En total, 30, 49, 40 y 29 pacientes fueron aleatorizados en los grupos de edad del nacimiento a < 2 años, de 2 a < 6 años, de 6 a < 12 años y de 12 a < 18 años, respectivamente. La respuesta clínica confirmada 2 días después de finalizar el tratamiento fue similar entre los grupos de fidaxomicina y vancomicina (77,6% frente a 70,5% con una diferencia puntual del 7,5% y un IC del 95% para la diferencia de [-7,4%; 23,9%]). La tasa de recidivas en los 30 días siguientes a la finalización del tratamiento fue numéricamente inferior con fidaxomicina (11,8% frente a 29,0%), aunque la diferencia de tasas no es estadísticamente significativa (diferencia puntual de -15,8% e IC del 95% para la diferencia de [-34,5%; 0,5%]). Ambos tratamientos mostraron un perfil de seguridad similar.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Se desconoce la biodisponibilidad en humanos. En adultos sanos a los que se administró fidaxomicina comprimidos recubiertos con película, la $C_{m\acute{a}x}$ es de aproximadamente 9,88 ng/ml y el AUC_{0-t} es de 69,5 ng-h/ml tras la administración de 200 mg de fidaxomicina, con una $T_{m\acute{a}x}$ de 1,75 horas. En pacientes con ICD, las concentraciones plasmáticas máximas medias de fidaxomicina y de su metabolito principal OP-1118 tiende a ser de 2 a 6 veces más alta que en adultos sanos. Se produjo una escasa acumulación de fidaxomicina o de OP-1118 en plasma tras la administración de 200 mg de fidaxomicina cada 12 horas durante 10 días.

La $C_{m\acute{a}x}$ para fidaxomicina y OP-1118 en plasma fue un 22% y 33% más baja tras una comida con un alto contenido en grasa que en ayunas, si bien el grado de exposición (AUC_{0-t}) fue equivalente.

Fidaxomicina y su metabolito OP-1118 son sustratos de la gp-P.

Los estudios *in vitro* mostraron que fidaxomicina y el metabolito OP-1118 son inhibidores de los transportadores BCRP, MRP2 y OATP2B1, pero no se demostró que sean sustratos. En condiciones de uso clínico, fidaxomicina carece de efectos clínicamente relevantes sobre la exposición de rosuvastatina, un sustrato de OATP2B1 y BCRP (ver sección 4.5). Aún se desconoce la relevancia clínica de la inhibición del MRP2.

Distribución

Debido a la escasa absorción de fidaxomicina, se desconoce el volumen de distribución en humanos.

Biotransformación

Debido a los bajos niveles de absorción sistémica de fidaxomicina, no se han realizado análisis amplios de los metabolitos en plasma. Un metabolito principal, el OP-1118, se forma mediante hidrólisis del éster isobutírico. Los estudios sobre el metabolismo *in vitro* mostraron que la formación de OP-1118 no depende de las enzimas CYP450. Este metabolito también presenta actividad antimicrobiana (ver sección 5.1).

Fidaxomicina no induce ni inhibe las enzimas CYP450 *in vitro*.

Eliminación

Tras la administración de una dosis única de 200 mg de fidaxomicina, la mayor parte de la dosis administrada (más del 92%) se recuperó en las heces en forma de fidaxomicina o de su metabolito OP-1118 (66%). No se han definido las principales vías de eliminación de la fidaxomicina disponible sistémicamente. La eliminación por la orina es insignificante (< 1%). En la orina humana solo se detectaron niveles muy bajos de OP-1118 y no se detectó fidaxomicina. La semivida de fidaxomicina es aproximadamente de 8 - 10 h.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

De 1 a 5 horas después de la administración de la suspensión oral, las concentraciones plasmáticas medias (DE) de fidaxomicina y su metabolito principal OP-1118 en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta menos de 18 años fueron de 34,60 (57,79) ng/ml y 102,38 (245,19) ng/ml, respectivamente.

Personas de edad avanzada

Los niveles plasmáticos en personas de edad avanzada (edad \geq 65 años) suelen ser elevados. Los niveles de fidaxomicina y OP-1118 fueron aproximadamente dos veces más elevados en pacientes \geq 65 años que en pacientes < 65 años. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Los datos de un estudio abierto, de un único brazo, en pacientes adultos con ICD y enfermedad inflamatoria intestinal (EII) concomitante que recibieron la formulación en comprimidos, indicaron

que no hay una diferencia importante en las concentraciones plasmáticas de fidaxomicina ni de su metabolito principal OP-1118 en pacientes con EII comparado con pacientes sin EII de otros estudios. Los niveles plasmáticos máximos de fidaxomicina y OP-1118 en pacientes con ICD y EII concomitante estuvieron dentro del rango de los niveles encontrados en pacientes con ICD sin EII.

Insuficiencia hepática

Datos limitados obtenidos en pacientes adultos con historia activa de cirrosis hepática crónica que utilizaron la formulación en comprimidos en los estudios de fase 3 indican que la mediana de los niveles plasmáticos de fidaxomicina y OP-1118 podría ser aproximadamente 2 y 3 veces superiores respectivamente, a los de pacientes sin cirrosis.

Insuficiencia renal

Datos limitados obtenidos de pacientes adultos que utilizaron la formulación en comprimidos sugieren que no hay una diferencia importante en la concentración plasmática de fidaxomicina ni de OP-1118 entre pacientes con deterioro de la función renal (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) y pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina \geq 50 ml/min).

Sexo, peso y raza

Datos limitados parecen indicar que el sexo, el peso y la raza no influyen de forma importante sobre la concentración plasmática de fidaxomicina ni de OP-1118.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no mostraron riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Los parámetros reproductivos y de fertilidad no mostraron diferencias estadísticamente significativas en ratas tratadas con dosis de fidaxomicina de hasta 6,3 mg/kg/día (intravenoso).

No se identificaron órganos diana de la toxicidad en animales jóvenes y en los estudios preclínicos no se han observado riesgos potenciales importantes que pudieran ser relevantes para los pacientes pediátricos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Glicolato sódico de almidón
Goma xantana
Ácido cítrico
Citrato de sodio
Benzoato de sodio (E211)
Sucralosa
Aroma de bayas mixtas

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

La suspensión reconstituida es estable durante 27 días si se conserva en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación.
Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio de color ámbar con un tapón de polipropileno a prueba de niños en una bolsa de aluminio que contiene 7,7 g de granulado para suspensión oral.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

DIFICLIR granulado para suspensión oral debe ser reconstituido por un farmacéutico u otro profesional sanitario antes de su dispensación al paciente. Los pacientes o sus cuidadores no deben preparar la suspensión oral en casa.

Instrucciones de reconstitución:

1. Agitar el frasco de vidrio para comprobar que el granulado se mueve libremente y que no está apelmazado.
2. Medir 105 ml de agua purificada y añadirla al frasco de vidrio. Hay que tener en cuenta que no se ha establecido la estabilidad del granulado de fidaxomicina suspendido en agua mineral, agua del grifo u otros líquidos.
3. Cerrar el frasco de vidrio y agitarlo enérgicamente durante al menos 1 minuto.
4. Comprobar que en el líquido resultante no quedan grumos ni gránulos apelmazados en el fondo del frasco. Si se observan grumos o gránulos apelmazados, volver a agitar enérgicamente el frasco de vidrio durante al menos 1 minuto.
5. Dejar reposar el frasco durante 1 minuto.
6. Comprobar si la suspensión obtenida es homogénea.
7. Escribir la fecha de caducidad de la suspensión reconstituida en la etiqueta del frasco (el periodo de validez de la suspensión reconstituida es de 27 días).
8. Conservar el frasco a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C antes y durante su uso.
9. Elegir una jeringa oral y un adaptador del frasco adecuados para dispensar medicamentos líquidos a fin de medir la dosis correctamente.

Después de la reconstitución, la suspensión (110 ml) tendrá un color entre blanco y blanco amarillento.

El profesional sanitario debe elegir una jeringa oral y un adaptador disponibles en el mercado que sean adecuados para dispensar medicamentos líquidos y permitan al paciente o al cuidador medir la dosis correcta. El adaptador debe ser adecuado para utilizarlo junto con la jeringa oral seleccionada y encajar en el cuello del frasco (por ejemplo, un adaptador de frascos a presión de 27 mm o un adaptador de frascos universal).

Si el tratamiento con fidaxomicina se inicia en el entorno hospitalario y el paciente recibe el alta antes de finalizar el tratamiento en el hospital, se le deberá facilitar la suspensión oral junto a una jeringa oral y un adaptador adecuados. Los pacientes o sus cuidadores no deben preparar la suspensión oral en casa.

En la siguiente tabla se muestra la capacidad de la jeringa oral recomendada para medir la dosis de la suspensión oral.

Tabla 5: Capacidad de la jeringa oral sugerida para una dispensación precisa

Volumen de dosificación prescrito	Capacidad de la jeringa oral recomendada
-----------------------------------	--

1 ml	Jeringa oral de 1 ml
2 - 5 ml	Jeringa oral de 5 ml

Si es posible, se debe marcar o resaltar en la jeringa oral la graduación correspondiente a la dosis apropiada (de acuerdo con la tabla de dosificación de la sección 4.2).

Administración a través de tubo de alimentación enteral:

En caso de administración a través de un tubo de alimentación enteral, el profesional sanitario debe elegir un tubo de alimentación enteral disponible en el mercado adecuado. Los tubos de alimentación parenteral de polivinilcloruro (PVC) y poliuretano (PUR) han mostrado ser compatibles con la suspensión oral. En la siguiente tabla se muestra el tamaño del tubo de alimentación enteral y el volumen de lavado de agua recomendados.

Tabla 6: Tamaño del tubo de alimentación enteral y volumen de lavado recomendados

Tamaño recomendado del tubo (diámetro)	Volumen de lavado recomendado *
4 Fr	al menos 1 ml
5 Fr	al menos 2 ml
6 – 7 Fr	al menos 3 ml
8 Fr	al menos 4 ml

* En base a tubos de 120 cm

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tillotts Pharma GmbH
 Warmbacher Strasse 80
 79618 Rheinfeldern
 Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/733/005

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 05/diciembre/2011

Fecha de la última renovación: 22/agosto/2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

DIFICLIR comprimidos recubiertos con película

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Alemania

DIFICLIR granulado para suspensión oral

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIFICLIR 200 mg comprimidos recubiertos con película
fidaxomicina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de fidaxomicina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

100 x 1 comprimido recubierto con película.
20 x 1 comprimido recubierto con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/733/003 100 x 1 comprimido recubierto con película
EU/1/11/733/004 20 x 1 comprimido recubierto con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

dificlir 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIFICLIR 200 mg comprimidos recubiertos con película
fidaxomicina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tillotts

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIFICLIR 40 mg/ml granulado para suspensión oral
fidaxomicina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de la suspensión reconstituida contiene 40 mg de fidaxomicina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene benzoato de sodio (E211). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado para suspensión oral.

1 frasco contiene 7,7 g de granulado o 110 ml de suspensión oral después de la reconstitución.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral después de su reconstitución.

Agitar bien antes de usar.

Utilizar la jeringa oral y el adaptador proporcionados por su farmacéutico o profesional sanitario.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

La suspensión reconstituida se puede conservar durante 27 días.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Suspensión reconstituida: conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/733/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

dificlir 40 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

BOLSA Y FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

DIFICLIR 40 mg/ml granulado para suspensión oral
fidaxomicina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

1 ml de la suspensión reconstituida contiene 40 mg de fidaxomicina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene benzoato de sodio (E211). Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Granulado para suspensión oral.

1 frasco contiene 7,7 g de granulado o 110 ml de suspensión oral después de la reconstitución.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral después de su reconstitución.

Agitar bien antes de usar.

Utilizar la jeringa oral y el adaptador proporcionados por su farmacéutico o profesional sanitario.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

La suspensión reconstituida se puede conservar durante 27 días.

Fecha de caducidad de la suspensión reconstituida:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Suspensión reconstituida: conservar en nevera.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Tillotts

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/733/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

DIFICLIR 200 mg comprimidos recubiertos con película fidaxomicina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es DIFICLIR y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar DIFICLIR
3. Cómo tomar DIFICLIR
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de DIFICLIR
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es DIFICLIR y para qué se utiliza

DIFICLIR es un antibiótico que contiene el principio activo fidaxomicina.

DIFICLIR comprimidos recubiertos con película se utiliza en adultos, adolescentes y niños que pesen al menos 12,5 kg para tratar infecciones del revestimiento del colon (intestino grueso) por unas bacterias denominadas *Clostridioides difficile*. Esta enfermedad grave puede provocar una diarrea intensa y dolorosa. DIFICLIR actúa matando las bacterias que causan la infección y ayuda a reducir la diarrea asociada.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar DIFICLIR

No tome DIFICLIR

- Si es alérgico a fidaxomicina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar DIFICLIR.

Si cree que puede tener una reacción alérgica grave como dificultad para respirar (disnea), inflamación de la cara o la garganta (angioedema), erupción grave, picazón (prurito) grave, o ronchas graves (urticaria), interrumpa el tratamiento con DIFICLIR y acuda urgentemente a su médico, farmacéutico o al servicio de urgencias de su hospital (ver sección 4).

Si es alérgico a los macrólidos (un tipo de antibiótico), consulte a su médico antes de usar este medicamento. Su médico le dirá si este medicamento es apropiado para usted.

Si tiene problemas de hígado o de riñón, consulte a su médico antes de usar este medicamento. Su médico le dirá si este medicamento es apropiado para usted.

Se dispone de datos limitados sobre el uso de fidaxomicina en casos graves de la enfermedad (p. ej. colitis pseudomembranosa). Su médico sabrá si su enfermedad está dentro de las categorías graves y le indicará si este medicamento es apropiado para usted.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños que pesen menos de 12,5 kg, porque estos niños requieren una dosis menor. Para dosificar adecuadamente DIFICLIR a estos pacientes se puede utilizar DIFICLIR granulado para suspensión oral.

Otros medicamentos y DIFICLIR

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Los niveles en sangre de DIFICLIR se pueden ver afectados por otros medicamentos que toma, y los niveles en sangre de otros medicamentos se pueden ver afectados por la toma de DIFICLIR. Algunos ejemplos de dichos medicamentos son:

- ciclosporina (un medicamento utilizado para inhibir las reacciones inmunitarias del organismo que se utiliza, por ejemplo, después de un trasplante de órgano o de médula ósea, para la psoriasis o el eczema, o para la artritis reumatoide o el síndrome nefrótico)
- ketoconazol (un medicamento utilizado para tratar las infecciones por hongos)
- eritromicina (un medicamento utilizado para tratar las infecciones de oído, nariz, garganta, pecho y piel)
- claritromicina (un medicamento utilizado para tratar las infecciones de pecho, las infecciones de garganta y senos, las infecciones de piel y tejidos y las infecciones por *Helicobacter pylori* asociadas a úlcera duodenal o de estómago)
- verapamilo (un medicamento utilizado para tratar la tensión arterial alta o para prevenir ataques de dolor de pecho, o utilizado tras un ataque al corazón, para prevenir otro)
- dronedarona y amiodarona (medicamentos utilizados para controlar el latido cardíaco)
- dabigatrán etexilato (un medicamento utilizado para prevenir la formación de coágulos de sangre después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla).

No debe usar DIFICLIR en combinación con alguno de estos medicamentos, a menos que su médico le indique lo contrario. Si usa alguno de estos medicamentos, por favor consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Embarazo y lactancia

No debe tomar DIFICLIR si está embarazada, a menos que su médico le indique lo contrario.

Esto se debe a que se desconoce si fidaxomicina puede perjudicar a su bebé.

Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si fidaxomicina pasa a la leche materna, aunque no se prevé que lo haga.

Si está en periodo de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se prevé que DIFICLIR afecte a su capacidad para conducir, utilizar herramientas o máquinas.

DIFICLIR contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar DIFICLIR

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosificación estándar para pacientes que pesen al menos 12,5 kg es un comprimido (200 mg) dos veces al día (un comprimido cada 12 horas) durante 10 días (ver el esquema 1 más abajo).

Es posible que su médico le haya prescrito una dosificación alterna. La recomendación para una dosificación alterna es la administración dos veces al día durante los días 1-5. No tome un comprimido el día 6, y después una vez al día en días alternos durante los días 7 a 25 (ver también el esquema 2 a continuación).

Esquema 1 – Dosificación estándar

DÍA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mañana	200 mg									
Noche	200 mg									

Esquema 2 – Dosificación alterna

DÍA	1	2	3	4	5					
Mañana	200 mg									
Noche	200 mg									
DÍA	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg
DÍA	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 comprimidos recubiertos con película

- No comprimido

Trague los comprimidos enteros con un vaso de agua. Puede tomar DIFICLIR antes, durante o después de las comidas.

En pacientes que pesen menos de 12,5 kg se debe utilizar DIFICLIR granulado para suspensión oral. Esta formulación (suspensión oral) también podría ser más adecuada para pacientes que pesen más de 12,5 kg; consulte a su médico o farmacéutico.

Si toma más DIFICLIR del que debe

Si ha tomado más comprimidos de los que debe tomar, consulte a un médico. Lleve el envase del medicamento consigo para que el médico pueda saber lo que ha tomado.

Si olvidó tomar DIFICLIR

Tome el comprimido en cuanto se acuerde, a no ser que sea la hora de la siguiente dosis. En este caso, sátese la dosis olvidada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con DIFICLIR

No deje de tomar DIFICLIR, a menos que su médico le haya recomendado hacerlo.

Siga tomando este medicamento hasta que finalice el tratamiento, incluso aunque se sienta mejor.

Si deja de tomar este medicamento demasiado pronto, la infección podría reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede ocurrir una reacción alérgica grave, incluyendo dificultad para respirar (disnea), inflamación de la cara o la garganta (angioedema), erupción grave o picazón (prurito) grave (ver sección 2). Si dichas

reacciones ocurren, interrumpa el tratamiento con DIFICLIR y acuda urgentemente a su médico, farmacéutico o al servicio de urgencias de su hospital.

Los efectos adversos **más frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:

- vómitos
- náuseas
- estreñimiento.

Otros posibles efectos adversos son los siguientes:

Efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- disminución del apetito
- mareo, dolor de cabeza
- sequedad de boca, gusto alterado (disgeusia)
- sensación de estar lleno, gases (flatulencia)
- erupción, picazón (prurito)

Efectos adversos de **frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- inflamación de la cara y la garganta (angioedema), dificultad para respirar (disnea)

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

- ronchas

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de DIFICLIR

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de DIFICLIR

- El principio activo es fidaxomicina. Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de fidaxomicina.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa, butil hidroxitolueno, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio
Recubrimiento: alcohol polivinílico, dióxido de titanio (E171), talco, polietilenglicol y lecitina (de soja)

Aspecto del producto y contenido del envase

DIFICLIR 200 mg comprimidos recubiertos con película son comprimidos con forma de cápsula, de color blanco a blanquecino, con “FDX” grabado en un lado y “200” en el otro lado.

DIFICLIR está disponible en:

Blisters alu/alu unidosis precortados de 100 x 1 comprimido recubierto con película.

Blisters alu/alu unidosis precortados de 20 x 1 comprimido recubierto con película.

DIFICLIR también está disponible en forma de granulado para suspensión oral.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfeldern
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Prospecto: información para el usuario

DIFICLIR 40 mg/ml granulado para suspensión oral fidaxomicina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es DIFICLIR y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar DIFICLIR
3. Cómo tomar DIFICLIR
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de DIFICLIR
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es DIFICLIR y para qué se utiliza

DIFICLIR es un antibiótico que contiene el principio activo fidaxomicina.

DIFICLIR en suspensión oral se utiliza en adultos, adolescentes y niños desde el nacimiento hasta menos de 18 años, para tratar infecciones del revestimiento del colon (intestino grueso) por unas bacterias denominadas *Clostridioides difficile*. Esta enfermedad grave puede provocar una diarrea intensa y dolorosa. DIFICLIR actúa matando las bacterias que causan la infección y ayuda a reducir la diarrea asociada.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar DIFICLIR

No tome DIFICLIR

- Si es alérgico a fidaxomicina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar DIFICLIR.

Si cree que puede tener una reacción alérgica grave como dificultad para respirar (disnea), inflamación de la cara o la garganta (angioedema), erupción grave, picazón (prurito) grave, o ronchas graves (urticaria), interrumpa el tratamiento con DIFICLIR y acuda urgentemente a su médico, farmacéutico o al servicio de urgencias de su hospital (ver sección 4).

Si es alérgico a los macrólidos (un tipo de antibiótico), consulte a su médico antes de usar este medicamento. Su médico le dirá si este medicamento es apropiado para usted.

Si tiene problemas de hígado o de riñón, consulte a su médico antes de usar este medicamento. Su médico le dirá si este medicamento es apropiado para usted.

Se dispone de datos limitados sobre el uso de fidaxomicina en casos graves de la enfermedad (p. ej. colitis pseudomembranosa). Su médico sabrá si su enfermedad está dentro de las categorías graves y le indicará si este medicamento es apropiado para usted.

Otros medicamentos y DIFICLIR

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Los niveles en sangre de DIFICLIR se pueden ver afectados por otros medicamentos que toma, y los niveles en sangre de otros medicamentos se pueden ver afectados por la toma de DIFICLIR. Algunos ejemplos de dichos medicamentos son:

- ciclosporina (un medicamento utilizado para inhibir las reacciones inmunitarias del organismo que se utiliza, por ejemplo, después de un trasplante de órgano o de médula ósea, para la psoriasis o el eczema, o para la artritis reumatoide o el síndrome nefrótico)
- ketoconazol (un medicamento utilizado para tratar las infecciones por hongos)
- eritromicina (un medicamento utilizado para tratar las infecciones de oído, nariz, garganta, pecho y piel)
- claritromicina (un medicamento utilizado para tratar las infecciones de pecho, las infecciones de garganta y senos, las infecciones de piel y tejidos y las infecciones por *Helicobacter pylori* asociadas a úlcera duodenal o de estómago)
- verapamilo (un medicamento utilizado para tratar la tensión arterial alta o para prevenir ataques de dolor de pecho, o utilizado tras un ataque al corazón, para prevenir otro)
- dronedarona y amiodarona (medicamentos utilizados para controlar el latido cardíaco)
- dabigatrán etexilato (un medicamento utilizado para prevenir la formación de coágulos de sangre después de cirugía de reemplazo de cadera o rodilla).

No debe usar DIFICLIR en combinación con alguno de estos medicamentos, a menos que su médico le indique lo contrario. Si usa alguno de estos medicamentos, por favor consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Embarazo y lactancia

No debe tomar DIFICLIR si está embarazada, a menos que su médico le indique lo contrario.

Esto se debe a que se desconoce si fidaxomicina puede perjudicar a su bebé.

Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Se desconoce si fidaxomicina pasa a la leche materna, aunque no se prevé que lo haga.

Si está en periodo de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se prevé que DIFICLIR afecte a su capacidad para conducir, utilizar herramientas o máquinas.

DIFICLIR contiene benzoato de sodio (E211)

Este medicamento contiene 2,5 mg de benzoato de sodio (E 211) en cada ml de suspensión oral. El benzoato de sodio (E 211) puede aumentar el riesgo de ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos) en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

DIFICLIR contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 5 ml de suspensión; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar DIFICLIR

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico determinará la dosis en función de su peso.

La dosificación estándar para los pacientes que pesen al menos 12,5 kg es 200 mg (5 ml de suspensión oral) administrados dos veces al día (cada 12 horas) durante 10 días (ver el esquema 1 más abajo).

Para los adultos y los niños mayores (p. ej., adolescentes) puede ser más adecuada otra formulación de este medicamento (comprimidos); consulte a su médico o farmacéutico.

Es posible que su médico le haya prescrito una dosificación alterna. La recomendación para una dosificación alterna es la administración dos veces al día durante los días 1-5. No tome la dosis el día 6, y luego una vez al día en días alternos durante los días 7 a 25 (ver también el esquema 2 a continuación).

Esquema 1 – Dosificación estándar

DÍA	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Mañana	5 ml									
Noche	5 ml									

Esquema 2 – Dosificación alterna

DÍA	1	2	3	4	5					
Mañana	5 ml									
Noche	5 ml									
DÍA	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml
DÍA	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml

5 ml - Dificlir 40 mg / ml granulado para suspensión oral

- No suspensión

La dosis recomendada para niños según su peso corporal es la siguiente:

Rango de peso del paciente	Mg por dosis (cada 12 horas)	Volumen de la suspensión oral de fidaxomicina (cada 12 horas)
< 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

Puede tomar DIFICLIR antes, durante o después de las comidas.

Cómo tomar la dosis de DIFICLIR utilizando una jeringa oral

Su farmacéutico o profesional sanitario preparará la suspensión oral de DIFICLIR antes de dársela a usted. Si no le han proporcionado el producto en forma de suspensión, contacte con su farmacéutico o profesional sanitario.

Instrucciones de uso:

Utilice la jeringa oral y el adaptador que le ha proporcionado su farmacéutico o profesional sanitario para asegurarse de medir la cantidad adecuada. Si no le han proporcionado una jeringa oral y un adaptador, contacte con su farmacéutico o profesional sanitario.

Su farmacéutico le informará sobre cómo medir el medicamento utilizando la jeringa oral. Lea las siguientes instrucciones antes de utilizar DIFICLIR en suspensión.

1. Saque el frasco de la nevera 15 minutos antes de la administración.
2. Después de 15 minutos, agítelo 10 veces con suavidad y déjelo reposar durante 1 minuto.
3. Compruebe que el líquido tenga un aspecto uniforme y sin grumos (es decir, homogéneo).
4. Retire el tapón y acople el adaptador al frasco siguiendo las instrucciones de su farmacéutico o profesional sanitario.
5. Introduzca la punta de la jeringa oral en el adaptador hasta que quede firmemente colocada.
6. Invierta el frasco tres veces y déjelo boca abajo, de manera que la jeringa se encuentre en la parte inferior.
7. Tire del émbolo de la jeringa oral para extraer del frasco invertido el volumen de medicamento prescrito por el médico.
8. Mantenga la jeringa unida y ponga el frasco boca arriba; teniendo cuidado de no mover el émbolo. Retire suavemente la jeringa del adaptador y confirme que ha medido la dosis apropiada.
9. Administre lentamente la suspensión oral directamente en la boca del paciente hasta dispensar todo el líquido.
10. Si dispone de un adaptador a presión, déjelo colocado en el cuello del frasco o siga las instrucciones de su farmacéutico o profesional sanitario.
11. Tras la administración, guarde la suspensión restante en la nevera.
12. Para poder reutilizar la jeringa oral, enjuáguela con agua potable tibia (3 veces como mínimo) o hasta que salga agua transparente de la jeringa. Seque lo mejor que pueda las superficies externas e internas. Deje secar hasta el siguiente uso.

Si empezó a utilizar este producto en un hospital, su farmacéutico o profesional sanitario le entregará la suspensión, la jeringa oral y el adaptador en el momento del alta.

Si toma más DIFICLIR del que debe

Si ha tomado más suspensión oral de la que debe tomar, consulte a un médico. Lleve el envase del medicamento consigo para que el médico pueda saber lo que ha tomado.

Si olvidó tomar DIFICLIR

Tome la suspensión oral en cuanto se acuerde, a no ser que sea la hora de la siguiente dosis. En este caso, sátese la dosis olvidada. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con DIFICLIR

No deje de tomar DIFICLIR, a menos que su médico le haya recomendado hacerlo.

Siga tomando este medicamento hasta que finalice el tratamiento, incluso aunque se sienta mejor.

Si deja de tomar este medicamento demasiado pronto, la infección podría reaparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Puede ocurrir una reacción alérgica grave, incluyendo dificultad para respirar (disnea), inflamación de la cara o la garganta (angioedema), erupción grave o picazón (prurito) grave (ver sección 2). Si dichas reacciones ocurren, interrumpa el tratamiento con DIFICLIR y acuda urgentemente a su médico, farmacéutico o al servicio de urgencias de su hospital.

Los efectos adversos **más frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:

- vómitos
- náuseas
- estreñimiento.

Otros posibles efectos adversos son los siguientes:

Efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- disminución del apetito
- mareo, dolor de cabeza
- sequedad de boca, gusto alterado (disgeusia)
- sensación de estar lleno, gases (flatulencia)
- erupción, picazón (prurito)

Efectos adversos de **frecuencia no conocida** (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- inflamación de la cara y la garganta (angioedema), dificultad para respirar (disnea)

Otros efectos adversos en niños y adolescentes

- ronchas

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de DIFICLIR

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de “CAD”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

DIFICLIR se le proporcionará en forma de una suspensión que podrá conservar durante un máximo de 27 días. Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No utilice la suspensión después de la fecha de caducidad escrita en la etiqueta del frasco.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de DIFICLIR

- El principio activo es fidaxomicina.
- Los demás componentes son: celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón, goma xantana, ácido cítrico, citrato de sodio, benzoato de sodio (ver sección 2), sucralosa y aroma de bayas mixta

Aspecto del producto y contenido del envase

DIFICLIR se presenta en un frasco de vidrio de color ámbar como un granulado para suspensión oral de color entre blanco y blanco amarillento. Su farmacéutico o profesional sanitario le proporcionará DIFICLIR en forma de suspensión de color entre blanco y blanco amarillento. El envase no contiene la jeringa oral ni el adaptador necesarios para administrar este producto. Ambos le serán facilitados por su farmacéutico u otro profesional sanitario.

DIFICLIR también está disponible en forma de comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Alemania

Responsable de la fabricación

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

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Instrucciones de reconstitución:

1. Agitar el frasco de vidrio para comprobar que el granulado se mueve libremente y que no está apelmazado.
2. Medir 105 ml de agua purificada y añadirla al frasco de vidrio. Hay que tener en cuenta que no se ha establecido la estabilidad del granulado de fidaxomicina suspendido en agua mineral, agua del grifo u otros líquidos.
3. Cerrar el frasco de vidrio y agitarlo enérgicamente durante al menos 1 minuto.
4. Comprobar que en el líquido resultante no quedan grumos ni gránulos apelmazados en el fondo del frasco. Si se observan grumos o gránulos apelmazados, volver a agitar enérgicamente el frasco de vidrio durante al menos 1 minuto.
5. Dejar reposar el frasco durante 1 minuto.
6. Comprobar si la suspensión obtenida es homogénea.
7. Escribir la fecha de caducidad de la suspensión reconstituida en la etiqueta del frasco (el periodo de validez de la suspensión reconstituida es de 27 días).
8. Conservar el frasco a una temperatura comprendida entre 2 y 8 °C antes y durante su uso.
9. Elegir una jeringa oral y un adaptador del frasco adecuados para dispensar medicamentos líquidos a fin de medir la dosis correctamente.

Después de la reconstitución, la suspensión (110 ml) tendrá un color entre blanco y blanco amarillento.

El profesional sanitario debe elegir una jeringa oral y un adaptador disponibles en el mercado que sean adecuados para dispensar medicamentos líquidos y permitan al paciente o al cuidador medir la dosis correcta. El adaptador debe ser adecuado para utilizarlo junto con la jeringa oral seleccionada y encajar en el cuello del frasco (por ejemplo, un adaptador de frascos a presión de 27 mm o un adaptador de frascos universal).

Si el tratamiento con fidaxomicina se inicia en el entorno hospitalario y el paciente recibe el alta antes de finalizar el tratamiento en el hospital, se le deberá facilitar la suspensión oral junto a una jeringa

oral y un adaptador adecuados. Los pacientes o sus cuidadores no deben preparar la suspensión oral en casa.

En la siguiente tabla se muestra la capacidad de la jeringa oral recomendada para medir la dosis de la suspensión oral.

Capacidad de la jeringa oral sugerida para una dispensación precisa

Volumen de dosificación prescrito	Capacidad de la jeringa oral recomendada
1 ml	Jeringa oral de 1 ml
2 – 5 ml	Jeringa oral de 5 ml

Si es posible, se debe marcar o resaltar en la jeringa oral la graduación correspondiente a la dosis apropiada (de acuerdo con la tabla de dosificación de la sección 3).

Administración a través de tubo de alimentación enteral:

En caso de administración a través de un tubo de alimentación enteral, el profesional sanitario debe elegir un tubo de alimentación enteral disponible en el mercado adecuado. Los tubos de alimentación parenteral de polivinilcloruro (PVC) y poliuretano (PUR) han mostrado ser compatibles con la suspensión oral. En la siguiente tabla se muestra el tamaño del tubo de alimentación enteral y el volumen de lavado de agua recomendados.

Tamaño del tubo de alimentación enteral y volumen de lavado recomendados

Tamaño recomendado del tubo (diámetro)	Volumen de lavado recomendado *
4 Fr	al menos 1 ml
5 Fr	al menos 2 ml
6 – 7 Fr	al menos 3 ml
8 Fr	al menos 4 ml

* En base a tubos de 120 cm