

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIFICLIR 200 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de fidaxomicine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé de forme oblongue de 14 mm, de couleur blanche à blanchâtre, portant la mention « FDX » gravée sur une face et « 200 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

DIFICLIR comprimés pelliculés est indiqué dans le traitement des infections à *Clostridioides difficile* (ICD), appelées également diarrhées associées à *C. difficile* (DACD) chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques pesant au moins 12,5 kg (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Schéma standard

La dose recommandée est de 200 mg (un comprimé) deux fois par jour (une fois toutes les 12 heures) pendant 10 jours (voir rubrique 5.1).

DIFICLIR 40 mg/ml granulés pour suspension buvable peut être utilisé chez les patients adultes ayant des difficultés à avaler les comprimés.

Schéma prolongé-pulsé

Fidaxomicine 200 mg comprimé administré deux fois par jour du jour 1 au jour 5 (pas de prise de comprimé le jour 6) puis une fois tous les deux jours du jour 7 au jour 25 (voir rubrique 5.1).

Si une dose a été oubliée, elle doit être prise dès que possible ou, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, le comprimé oublié ne doit pas être pris.

Populations particulières

Population âgée

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire. Du fait des données cliniques limitées dans cette population, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire. Du fait des données cliniques limitées dans cette population, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

La dose recommandée chez les patients pédiatriques pesant au moins 12,5 kg est de 200 mg à administrer deux fois par jour (une fois toutes les 12 heures) pendant 10 jours, en utilisant les comprimés pelliculés ou les granulés pour suspension buvable.

Une diminution des doses est recommandée chez les patients pesant moins de 12,5 kg. Se référer au RCP DIFICLIR 40mg/ml granulés pour suspension buvable.

Mode d'administration

DIFICLIR est utilisé par voie orale.

Les comprimés pelliculés doivent être administrés entiers avec de l'eau.

Ils peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des angioedèmes sévères, ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Si une réaction allergique sévère survient durant le traitement par la fidaxomicine, le médicament doit être arrêté et des mesures appropriées doivent être prises.

Chez certains patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité, des antécédents d'allergie aux macrolides ont été rapportés. La fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant une allergie connue aux macrolides.

Insuffisance rénale et hépatique

Du fait des données cliniques limitées, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 5.2).

Colite pseudo-membraneuse, ICD fulminante ou engageant le pronostic vital

Du fait des données cliniques limitées, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une colite pseudo-membraneuse ou une ICD fulminante ou engageant le pronostic vital.

Administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (P-gp) tels que la ciclosporine, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le vérapamil, la dronédarone et l'amiodarone est déconseillée (voir rubriques 4.5 et 5.2). Dans les cas où la fidaxomicine est administrée de manière concomitante avec des inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P, la prudence est recommandée.

Population pédiatrique

Seul un patient pédiatrique âgé de moins de 6 mois a été exposé à la fidaxomicine au cours des essais cliniques. Par conséquent, les patients âgés de moins de 6 mois doivent être traités avec prudence.

La recherche de *C. difficile* ou de sa toxine n'est pas recommandée chez l'enfant âgé de moins de 1 an en raison du taux élevé de colonisation asymptomatique, sauf en cas de diarrhée sévère avec des facteurs de risque de stase tels que la maladie de Hirschsprung, une atrésie anale opérée ou d'autres troubles sévères de la motilité. D'autres étiologies devraient toujours être recherchées et l'entérocolite à *C. difficile* doit être documentée.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet des inhibiteurs de la P-gp sur la fidaxomicine

La fidaxomicine est un substrat de la P-gp. L'administration concomitante de doses uniques de ciclosporine A, un inhibiteur de la P-gp, et de fidaxomicine chez des sujets sains, augmente la C_{max} et l'ASC de la fidaxomicine respectivement de 4 et 2 fois, et la C_{max} et l'ASC du métabolite actif principal OP-1118 respectivement de 9,5 et 4 fois. Sans pouvoir conclure sur la pertinence clinique de cette augmentation d'exposition, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la P-gp tels que la ciclosporine, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le vérapamil, la dronédarone et l'amiodarone est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Effet de la fidaxomicine sur les substrats de la P-gp

La fidaxomicine peut être un inhibiteur faible à modéré de la P-gp intestinale. La fidaxomicine (200 mg deux fois par jour) a présenté un faible effet, mais sans pertinence clinique, sur l'exposition à la digoxine. Cependant, un effet plus important sur des substrats de la P-gp présentant une biodisponibilité plus faible, plus sensible à l'inhibition de la P-gp intestinale, tels que le dabigatran etexilate, ne peut pas être exclu.

Effet de la fidaxomicine sur d'autres transporteurs

La fidaxomicine n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à la rosuvastatine, substrat des transporteurs OATP2B1 et BCRP. La co-administration de 200 mg de fidaxomicine deux fois par jour avec une prise unique de 10 mg de rosuvastatine chez des sujets sains, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'ASC_{inf} de la rosuvastatine.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de la fidaxomicine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la fidaxomicine pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible sur l'excrétion de la fidaxomicine et de ses métabolites dans le lait maternel. Bien qu'aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités ne soit attendu dans la mesure où l'exposition systémique à la fidaxomicine est faible, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il convient soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/d'exclure le traitement par la fidaxomicine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Dans les études menées chez le rat, la fidaxomicine n'a pas eu d'effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

DIFICLIR n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : vomissements (1,2%), nausées (2,7%) et constipation (1,2%).

Tableau listant les effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables associés à la fidaxomicine administrée en deux prises par jour dans le traitement de l'infection à *C. difficile*, rapportés chez au moins 2 patients ; les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquents	Peu fréquents	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		rash, prurit	réactions d'hypersensibilité (angioedème, dyspnée)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		diminution de l'appétit	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquents	Peu fréquents	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux		étourdissements, céphalées, dysgueusie	
Affections gastro-intestinales	vomissements, nausées, constipation	météorisme abdominal, flatulences, sécheresse buccale	

Description des effets indésirables observés

Des réactions d'hypersensibilité aiguës, telles que des angioedèmes ou des dyspnées, ont été rapportées après commercialisation (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la fidaxomicine ont été évaluées chez 136 patients de la naissance à moins de 18 ans. Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants soient les mêmes que chez les adultes. En plus des effets indésirables présentés dans le tableau 1, deux cas d'urticaire ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable lié à un surdosage aigu n'a été rapporté pendant les études cliniques ou dans les données obtenues après commercialisation. Cependant, la survenue potentielle d'effets indésirables ne peut pas être exclue et des mesures générales symptomatiques sont recommandées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux, antibiotiques.

Code ATC : A07AA12

Mécanisme d'action

La fidaxomicine est un antibiotique appartenant à la classe des antibactériens macrocycliques. La fidaxomicine est bactéricide et inhibe la synthèse de l'ARN par l'ARN polymérase bactérienne. Elle interfère avec l'ARN polymérase sur un site distinct de celui des rifamycines. L'inhibition de l'ARN polymérase clostridiale se produit à une concentration 20 fois inférieure à celle nécessaire pour l'inhibition de l'enzyme d'*E. coli* (1 µM versus 20 µM), ce qui explique en partie la spécificité importante de l'activité de la fidaxomicine. La fidaxomicine inhibe la sporulation de *C. difficile in vitro*.

Rapport Pharmacocinétique / Pharmacodynamique (PK/PD)

La fidaxomicine étant un médicament d'action locale, le rapport PK/PD systémique ne peut pas être établi ; cependant, les données *in vitro* montrent que la fidaxomicine exerce une activité bactéricide temps-dépendante et suggèrent que la valeur du temps > CMI pourrait être le paramètre le plus prédictif de l'efficacité clinique.

Concentrations critiques

La fidaxomicine est un médicament d'action locale qui ne peut pas être utilisé pour traiter les infections systémiques ; la détermination d'une concentration critique clinique n'est donc pas pertinente. Pour le couple fidaxomicine-*C. difficile*, la valeur du seuil épidémiologique qui sépare la population sauvage des isolats présentant une résistance acquise, est $\geq 1,0$ mg/l.

Spectre d'activité antimicrobienne

La fidaxomicine est un antibiotique à spectre antimicrobien étroit qui présente une activité bactéricide sur *C. difficile*. Les CMI₉₀ de la fidaxomicine et de son principal métabolite, l'OP-1118, pour *C. difficile* sont respectivement de 0,25 mg/l et 8 mg/l. La fidaxomicine n'a pas d'activité intrinsèque sur les bactéries à Gram négatif.

Effet sur la flore intestinale

Des études ont montré que le traitement par la fidaxomicine n'a pas d'impact sur les concentrations fécales des *Bacteroides* ou des autres composants majeurs du microbiote chez les patients présentant une ICD.

Mécanismes de résistance

Aucun élément transférable conférant une résistance à la fidaxomicine n'a encore été décrit. De plus, aucune résistance croisée n'a été identifiée avec les autres classes d'antibiotiques incluant les β -lactamines, les macrolides, le métronidazole, les quinolones, la rifampicine et la vancomycine. Des mutations spécifiques de l'ARN polymérase sont associées à une diminution de la sensibilité à la fidaxomicine.

Efficacité clinique chez les adultes

L'efficacité de la fidaxomicine a été évaluée dans deux études pivots de phase III, randomisées, en double-aveugle (études 003 et 004). La fidaxomicine a été comparée à la vancomycine administrée par voie orale. Le critère d'évaluation principal était la guérison clinique évaluée après 12 jours. La non-infériorité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine a été démontrée dans les deux études (voir Tableau 2).

Tableau 2 Résultats combinés des études 003 et 004

Per Protocole (PP)	Fidaxomicine (200mg 2 fois/jour pendant 10 jours)	Vancomycine (125mg 4 fois/jour pendant 10 jours)	Intervalle de confiance à 95%*
Guérison clinique	91,9% (442/481 patients)	90,2% (467/518 patients)	(-1.8, 5.3)
Intention de traiter modifiée (mITT)	Fidaxomicine (200mg 2 fois/jour)	Vancomycine (125mg 4 fois/jour)	Intervalle de confiance à 95%*
Guérison clinique	87,9% (474/539 patients)	86,2% (488/566 patients)	(-2.3, 5.7)

*pour la différence de traitement

Le taux de récurrences survenant dans les 30 jours après traitement a été évalué en critère secondaire. Le taux de récurrences (y compris les rechutes) était significativement plus bas avec la fidaxomicine (14,1 % *versus* 26,0 %, IC à 95 % [-16,8 %, -6,8 %]). Cependant, ces essais n'ont pas été planifiés pour démontrer la prévention d'une réinfection par une nouvelle souche bactérienne.

Description de la population de patients dans les essais cliniques pivots menés chez les adultes

Au cours des deux essais cliniques pivots menés chez des patients atteints d'une ICD, 47,9 % (479/999) des patients (population per protocole) étaient âgés de 65 ans et plus et 27,5 % (275/999) des patients ont reçu des traitements antibiotiques concomitants pendant la durée de l'étude. A l'inclusion, 24 % des patients présentaient au moins un des trois critères qui permettent d'évaluer la gravité de la maladie, à savoir : température corporelle > 38,5°C, taux de leucocytes > 15 000 ou créatinine ≥ 1,5 mg/dl. Les patients présentant une colite fulminante et ceux ayant des épisodes multiples d'ICD (définis comme plus d'un épisode antérieur au cours des 3 mois précédents) ont été exclus de ces études.

Essai mené avec le schéma prolongé-pulsé de fidaxomicine (EXTEND)

EXTEND était une étude menée en ouvert, randomisée qui a comparé un schéma prolongé-pulsé de fidaxomicine à la vancomycine administrée par voie orale. Le critère d'évaluation principal était la guérison clinique persistante 30 jours après la fin du traitement (Jour 55 pour la fidaxomicine, Jour 40 pour la vancomycine). La guérison clinique persistante 30 jours après la fin du traitement était significativement plus élevée pour la fidaxomicine *vs.* la vancomycine (voir Tableau 3).

Tableau 3 Résultats de l'étude EXTEND

Intention de traiter modifiée (mITT)	Fidaxomicine (200mg 2 fois/jour pendant 5 jours puis 200mg tous les 2 jours)	Vancomycine (125mg 4 fois/jour pendant 10 jours)	Intervalle de confiance à 95%*
Guérison clinique 30 jours après la fin du traitement	70,1% (124/177 patients)	59,2% (106/179 patients)	(1.0, 20.7)

*pour la différence de traitement

Description de la population de patients dans l'essai mené avec le schéma prolongé-pulsé de fidaxomicine

L'essai a été mené chez des adultes âgés de 60 ans et plus. L'âge médian des patients était de 75 ans. 72% (257/356) avait reçu d'autres antibiotiques au cours des 90 derniers jours. 36,5 % avait une infection grave.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la fidaxomicine chez des patients pédiatriques de la naissance à moins de 18 ans ont été évaluées dans une étude multicentrique, en aveugle pour l'investigateur, randomisée, menée en groupes parallèles, dans laquelle 148 patients ont été randomisés soit dans le bras fidaxomicine soit dans le bras vancomycine selon un ratio 2 :1. Au total, 30,49, 40 et 29 patients ont été randomisés dans les groupes d'âges respectivement, de la naissance à < 2 ans, 2 à < 6 ans, 6 à < 12 ans et 12 à < 18 ans. La réponse clinique confirmée 2 jours après la fin du traitement était similaire entre le groupe fidaxomicine et le groupe vancomycine (77,6% *versus* 70,5% avec une différence de 7,5% et un IC à 95% pour la différence de [-7,4%, 23,9%]). Le taux de récurrences 30 jours après la fin du traitement était numériquement plus bas avec la fidaxomicine (11,8% *versus* 29,0%), mais la différence n'est pas statistiquement significative (différence de -15,8% et un IC à 95% pour la différence de [-34,5%, 0,5%]). Les deux traitements présentaient un profil de sécurité d'emploi similaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité chez l'homme est inconnue. Après administration de 200 mg de fidaxomicine chez des adultes sains, la C_{max} est d'environ 9,88 ng/ml et l' ASC_{0-t} de 69,5 ng.h/ml, avec un T_{max} de 1,75 heure. Chez les patients présentant une ICD, les pics moyens de concentrations plasmatiques de la fidaxomicine et de son principal métabolite, l'OP-1118, ont tendance à être 2 à 6 fois plus élevées que chez les adultes sains. L'accumulation de la fidaxomicine ou de l'OP-1118 dans le plasma après l'administration de 200 mg de fidaxomicine toutes les 12 heures pendant 10 jours, était très limitée.

Les C_{max} plasmatiques de la fidaxomicine et de l'OP-1118 ont été inférieures de 22 % et 33 % après l'administration avec un repas à haute teneur en graisses par rapport à une administration à jeun, mais l'exposition (ASC_{0-t}) a été équivalente.

La fidaxomicine et le métabolite OP-1118 sont des substrats de la P-gp.

Des études *in vitro* ont montré que la fidaxomicine et le métabolite OP-1118 sont des inhibiteurs des transporteurs BCRP, MRP2 et OATP2B1, mais il n'a pas été établi qu'ils en soient des substrats. Dans les conditions d'utilisation clinique, la fidaxomicine n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à la rosuvastatine, substrat des transporteurs OATP2B1 et BCRP (voir rubrique 4.5). La pertinence clinique de l'inhibition de MRP2 n'est pas encore connue.

Distribution

Du fait de l'absorption très limitée de la fidaxomicine, le volume de distribution chez l'homme est inconnu.

Biotransformation

Aucune analyse approfondie des métabolites dans le plasma n'a été réalisée en raison des niveaux faibles d'absorption systémique de la fidaxomicine. Un métabolite principal, l'OP-1118, est formé par hydrolyse de l'ester d'isobutyryle. Les études de métabolisme *in vitro* ont montré que la formation d'OP-1118 est indépendante des enzymes du CYP450. Ce métabolite possède également une activité antimicrobienne (voir rubrique 5.1).

La fidaxomicine n'exerce aucune activité inductrice ou inhibitrice sur les enzymes du CYP450 *in vitro*.

Élimination

Après une dose unique de 200 mg de fidaxomicine, la majorité de la dose administrée (plus de 92 %) se retrouve dans les fèces sous forme de fidaxomicine ou de son métabolite OP-1118 (66 %). La principale voie d'élimination de la fidaxomicine disponible au niveau systémique n'a pas été caractérisée. L'élimination dans les urines est négligeable (moins de 1 %). La fidaxomicine n'est pas détectable dans les urines humaines et l'OP-1118 n'est retrouvé qu'en très faibles quantités. La demi-vie de la fidaxomicine est d'environ 8 à 10 heures.

Populations particulières

Personnes âgées

Les concentrations plasmatiques semblent être plus élevées chez les sujets âgés (≥ 65 ans). Les concentrations de fidaxomicine et d'OP-1118 étaient environ 2 fois plus élevées chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez ceux de moins de 65 ans. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Population pédiatrique

Après administration de comprimés pelliculés, la concentration plasmatique moyenne (Ecart Type) chez les patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 18 ans était de 48,53 (69,85) ng/ml et de 143,63 (286,31)

ng/ml respectivement pour la fidaxomicine et son principal métabolite, l'OP-1118, entre 1 et 5 heures après l'administration.

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Les données d'une étude menée en ouvert avec un seul bras de traitement chez des patients adultes présentant une ICD avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) concomitante n'ont pas identifié de différence majeure dans les concentrations plasmatiques de fidaxomicine ou de son principal métabolite, l'OP-1118, chez les patients avec une MICI en comparaison à celles de patients sans MICI provenant d'autres études. Les concentrations plasmatiques maximales de fidaxomicine et de l'OP-1118 chez les patients présentant une ICD avec une MICI concomitante ont été comprises dans l'intervalle des concentrations retrouvées chez des patients présentant une ICD sans MICI.

Insuffisance hépatique

Des données limitées chez des patients adultes présentant une cirrhose hépatique chronique inclus dans les études de phase III ont montré que les concentrations plasmatiques médianes de fidaxomicine et d'OP-1118 peuvent être environ 2 et 3 fois plus élevées respectivement que chez les patients non cirrhotiques.

Insuffisance rénale

Des données limitées chez des patients adultes ne suggèrent aucune différence majeure des concentrations plasmatiques de fidaxomicine et d'OP-1118 entre les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <50 ml/min) et les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥50 ml/min).

Sexe, poids et groupe ethnique

Des données limitées suggèrent que le sexe, le poids et le groupe ethnique n'ont pas d'influence majeure sur la concentration plasmatique de fidaxomicine et d'OP-1118.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, et de toxicité sur les fonctions de la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études d'embryo-foetotoxicité et de fertilité n'ont pas montré de différence statistiquement significative chez des rats et des lapins traités avec la fidaxomicine par voie intraveineuse jusqu'à la dose de 6,3 mg/kg/jour.

Aucune toxicité d'organes cibles n'a été observée chez les animaux juvéniles, et aucun risque potentiel n'a été observé dans les études non cliniques pour la population pédiatrique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline
Amidon prégélatinisé (maïs)
Hydroxypropylcellulose
Butylhydroxytoluène
Glycolate d'amidon sodique
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Alcool polyvinylique
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Polyéthylèneglycol
Lécithine (de soja)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

100 x 1 comprimé pelliculé sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (Aluminium/Aluminium).
20 x 1 comprimé pelliculé sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (Aluminium/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/733/003-004

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 05 décembre 2011

Date de dernier renouvellement : 22 août 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIFICLIR 40 mg/ml, granulés pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de suspension buvable contient 40 mg de fidaxomicine après reconstitution avec de l'eau.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés pour suspension buvable.

Granulés de couleur blanche à blanc-jaunâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

DIFICLIR, granulés pour suspension buvable est indiqué dans le traitement des infections à *Clostridioides difficile* (ICD), appelées également diarrhées associées à *C. difficile* (DACD) chez les patients adultes, et chez les patients pédiatriques de la naissance à moins de 18 ans (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibiotiques.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

Schéma standard

La dose recommandée est de 200 mg (5 ml) deux fois par jour (une fois toutes les 12 heures) pendant 10 jours (voir rubrique 5.1).

Schéma prolongé-pulsé

Fidaxomicine 40 mg/ml granulés pour suspension buvable (5 ml) administrée deux fois par jour du jour 1 au jour 5 (pas de prise de suspension le jour 6) puis une fois tous les deux jours du jour 7 au jour 25 (voir rubrique 5.1).

Si une dose a été oubliée, elle doit être prise dès que possible ou, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire. Du fait des données cliniques limitées dans cette population, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire. Du fait des données cliniques limitées dans cette population, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique

Pour une administration appropriée dans la population pédiatrique les granulés pour suspension buvable ou les comprimés pelliculés peuvent être utilisés.

La dose recommandée chez les patients pédiatriques pesant au moins 12,5 kg est de 200 mg (5 ml de suspension buvable) à administrer deux fois par jour (une fois toutes les 12 heures) pendant 10 jours.

Le tableau ci-dessous présente pour les patients pédiatriques des recommandations en fonction du poids corporel, sur la dose de suspension buvable à administrer deux fois par jour (une fois toutes les 12 heures) pendant 10 jours.

Tableau 1 : Recommandations posologiques pour la suspension buvable

Poids du patient	Mg par dose (toutes les 12 heures)	Volume de suspension buvable de fidaxomicine (toutes les 12 heures)
< 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

Mode d'administration

DIFICLIR est utilisé par voie orale (par ingestion ou via une sonde d'alimentation entérale à l'aide d'une seringue, si nécessaire).

Les granulés pour suspension buvable peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration et administration via une sonde d'alimentation entérale, voir la rubrique 6.6.

Instructions pour l'utilisation de la suspension buvable :

Le flacon doit être retiré du réfrigérateur 15 minutes avant l'administration et agité délicatement environ 10 fois. Une fois reconstituée, la suspension buvable doit uniquement être administrée au moyen de la seringue pour administration orale et de l'adaptateur fournis par le professionnel de santé. Le flacon doit être conservé au réfrigérateur après chaque utilisation.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des angioedèmes sévères, ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Si une réaction allergique sévère survient durant le traitement par la fidaxomicine, le médicament doit être arrêté et des mesures appropriées doivent être prises.

Chez certains patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité, des antécédents d'allergie aux macrolides ont été rapportés. La fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant une allergie connue aux macrolides.

Insuffisance rénale et hépatique

Du fait des données cliniques limitées, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 5.2).

Colite pseudo-membraneuse, ICD fulminante ou engageant le pronostic vital

Du fait des données cliniques limitées, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une colite pseudo-membraneuse ou une ICD fulminante ou engageant le pronostic vital.

Administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (P-gp) tels que la ciclosporine, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le vérapamil, la dronédarone et l'amiodarone est déconseillée (voir rubriques 4.5 et 5.2). Dans les cas où la fidaxomicine est administrée de manière concomitante avec des inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P, la prudence est recommandée.

DIFICLIR contient du sodium.

DIFICLIR contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 5 ml de suspension, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Population pédiatrique

Seul un patient pédiatrique âgé de moins de 6 mois et aucun patient pesant moins de 4 kg ont été exposés à la fidaxomicine au cours des essais cliniques. Par conséquent, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez ces patients.

La recherche de *C. difficile* ou de sa toxine n'est pas recommandée chez l'enfant âgé de moins de 1 an en raison du taux élevé de colonisation asymptomatique, sauf en cas de diarrhée sévère avec des facteurs de risque de stase tels que la maladie de Hirschsprung, une atrésie anale opérée ou d'autres troubles sévères de la motilité. D'autres étiologies devraient toujours être recherchées et l'entérocolite à *C.difficile* doit être documentée.

Teneur en benzoate de sodium

Ce médicament contient 2,5 mg de benzoate de sodium (E 211) dans chaque ml de suspension buvable. Le benzoate de sodium (E 211) peut accroître le risque d'ictère chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet des inhibiteurs de la P-gp sur la fidaxomicine

La fidaxomicine est un substrat de la P-gp. L'administration concomitante de doses uniques de ciclosporine A, un inhibiteur de la P-gp, et de fidaxomicine chez des sujets sains, augmente la C_{max} et l'ASC de la fidaxomicine respectivement de 4 et 2 fois, et la C_{max} et l'ASC du métabolite actif principal OP-1118 respectivement de 9,5 et 4 fois. Sans pouvoir conclure sur la pertinence clinique de cette augmentation d'exposition, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la P-gp tels la

ciclosporine, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le vérapamil, la dronédarone et l'amiodarone est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Effet de la fidaxomicine sur les substrats de la P-gp

La fidaxomicine peut être un inhibiteur faible à modéré de la P-gp intestinale. La fidaxomicine (200 mg deux fois par jour) a présenté un faible effet, mais sans pertinence clinique, sur l'exposition à la digoxine. Cependant, un effet plus important sur des substrats de la P-gp présentant une biodisponibilité plus faible, plus sensible à l'inhibition de la P-gp intestinale, tels que le dabigatran etexilate, ne peut pas être exclu.

Effet de la fidaxomicine sur d'autres transporteurs

La fidaxomicine n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à la rosuvastatine, substrat des transporteurs OATP2B1 et BCRP. La co-administration de 200 mg de fidaxomicine deux fois par jour avec une prise unique de 10 mg de rosuvastatine chez des sujets sains, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'ASC_{inf} de la rosuvastatine.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de la fidaxomicine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la fidaxomicine pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible sur l'excrétion de la fidaxomicine et de ses métabolites dans le lait maternel. Bien qu'aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités ne soit attendu dans la mesure où l'exposition systémique à la fidaxomicine est faible, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il convient soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/d'exclure le traitement par la fidaxomicine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Dans les études menées chez le rat, la fidaxomicine n'a pas eu d'effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

DIFICLIR n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : vomissements (1,2%), nausées (2,7%) et constipation (1,2%).

Tableau listant les effets indésirables

Le tableau 2 présente les effets indésirables associés à la fidaxomicine administrée en deux prises par jour dans le traitement de l'infection à *C. difficile*, rapportés chez au moins 2 patients ; les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquents	Peu fréquents	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		rash, prurit	réactions d'hypersensibilité (angioedème, dyspnée)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		diminution de l'appétit	
Affections du système nerveux		étourdissements, céphalées, dysgueusie	
Affections gastro-intestinales	vomissements, nausées, constipation	météorisme abdominal, flatulences, sécheresse buccale	

Description des effets indésirables observés

Des réactions d'hypersensibilité aiguës, telles que des angioedèmes ou des dyspnées, ont été rapportées après commercialisation (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la fidaxomicine ont été évaluées chez 136 patients de la naissance à moins de 18 ans. Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants soient les mêmes que chez les adultes. En plus des effets indésirables présentés dans le tableau 2, deux cas d'urticaire ont été rapportés.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable lié à un surdosage aigu n'a été rapporté pendant les études cliniques ou dans les données obtenues après commercialisation. Cependant, la survenue potentielle d'effets indésirables ne peut pas être exclue et des mesures générales symptomatiques sont recommandées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux, antibiotiques.

Code ATC : A07AA12

Mécanisme d'action

La fidaxomicine est un antibiotique appartenant à la classe des antibactériens macrocycliques. La fidaxomicine est bactéricide et inhibe la synthèse de l'ARN par l'ARN polymérase bactérienne. Elle interfère avec l'ARN polymérase sur un site distinct de celui des rifamycines. L'inhibition de l'ARN polymérase clostridiale se produit à une concentration 20 fois inférieure à celle nécessaire pour l'inhibition de l'enzyme d'*E. coli* (1 μM versus 20 μM), ce qui explique en partie la spécificité importante de l'activité de la fidaxomicine. La fidaxomicine inhibe la sporulation de *C. difficile in vitro*.

Rapport Pharmacocinétique / Pharmacodynamique (PK/PD)

La fidaxomicine étant un médicament d'action locale, le rapport PK/PD systémique ne peut pas être établi ; cependant, les données *in vitro* montrent que la fidaxomicine exerce une activité bactéricide temps-dépendante et suggèrent que la valeur du temps > CMI pourrait être le paramètre le plus prédictif de l'efficacité clinique.

Concentrations critiques

La fidaxomicine est un médicament d'action locale qui ne peut pas être utilisé pour traiter les infections systémiques ; la détermination d'une concentration critique clinique n'est donc pas pertinente. Pour le couple fidaxomicine-*C. difficile*, la valeur du seuil épidémiologique qui sépare la population sauvage des isolats présentant une résistance acquise, est $\geq 1,0$ mg/l.

Spectre d'activité antimicrobienne

La fidaxomicine est un antibiotique à spectre antimicrobien étroit qui présente une activité bactéricide sur *C. difficile*. Les CMI₉₀ de la fidaxomicine et de son principal métabolite, l'OP-1118, pour *C. difficile* sont respectivement de 0,25 mg/l et 8 mg/l. La fidaxomicine n'a pas d'activité intrinsèque sur les bactéries à Gram négatif.

Effet sur la flore intestinale

Des études ont montré que le traitement par la fidaxomicine n'a pas d'impact sur les concentrations fécales des *Bacteroides* ou des autres composants majeurs du microbiote chez les patients présentant une ICD.

Mécanismes de résistance

Aucun élément transférable conférant une résistance à la fidaxomicine n'a encore été décrit. De plus, aucune résistance croisée n'a été identifiée avec les autres classes d'antibiotiques incluant les β -lactamines, les macrolides, le métronidazole, les quinolones, la rifampicine et la vancomycine. Des mutations spécifiques de l'ARN polymérase sont associées à une diminution de la sensibilité à la fidaxomicine.

Efficacité clinique chez les adultes

L'efficacité de la fidaxomicine a été évaluée dans deux études pivots de phase III, randomisées, en double aveugle (études 003 et 004). La fidaxomicine a été comparée à la vancomycine administrée par voie orale. Le critère d'évaluation principal était la guérison clinique évaluée après 12 jours.

La non-infériorité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine a été démontrée dans les deux études (voir Tableau 3).

Tableau 3 Résultats combinés des études 003 et 004

Per Protocole (PP)	Fidaxomicine (200mg 2 fois/jour pendant 10 jours)	Vancomycine (125mg 4 fois/jour pendant 10 jours)	Intervalle de confiance à 95%*
Guérison clinique	91,9% (442/481 patients)	90,2% (467/518 patients)	(-1.8, 5.3)
Intention de traiter modifiée (mITT)	Fidaxomicine (200mg 2 fois/jour)	Vancomycine (125mg 4 fois/jour)	Intervalle de confiance à 95%*
Guérison clinique	87,9% (474/539 patients)	86,2% (488/566 patients)	(-2.3, 5.7)

*pour la différence de traitement

Le taux de récurrences survenant dans les 30 jours après traitement a été évalué en critère secondaire. Le taux de récurrences (y compris les rechutes) était significativement plus bas avec la fidaxomicine (14,1 % *versus* 26,0 %, IC à 95 % [-16,8 %, -6,8 %]). Cependant, ces essais n'ont pas été planifiés pour démontrer la prévention d'une réinfection par une nouvelle souche bactérienne.

Description de la population de patients dans les essais cliniques pivots menés chez les adultes

Au cours des deux essais cliniques pivots menés chez des patients atteints d'une ICD, 47,9 % (479/999) des patients (population per protocole) étaient âgés de 65 ans et plus et 27,5 % (275/999) des patients ont reçu des traitements antibiotiques concomitants pendant la durée de l'étude. A l'inclusion, 24 % des patients présentaient au moins un des trois critères qui permettent d'évaluer la gravité de la maladie, à savoir : température corporelle > 38,5°C, taux de leucocytes > 15 000 ou créatinine ≥ 1,5 mg/dl. Les patients présentant une colite fulminante et ceux ayant des épisodes multiples d'ICD (définis comme plus d'un épisode antérieur au cours des 3 mois précédents) ont été exclus de ces études.

Essai mené avec le schéma prolongé-pulsé de fidaxomicine (EXTEND)

EXTEND était une étude menée en ouvert, randomisée qui a comparé un schéma prolongé-pulsé de fidaxomicine à la vancomycine administrée par voie orale. Le critère d'évaluation principal était la guérison clinique persistante 30 jours après la fin du traitement (Jour 55 pour la fidaxomicine, Jour 40 pour la vancomycine). La guérison clinique persistante 30 jours après la fin du traitement était significativement plus élevée pour la fidaxomicine *vs.* la vancomycine (voir Tableau 4).

Tableau 4 Résultats de l'étude EXTEND

Intention de traiter modifiée (mITT)	Fidaxomicine (200mg 2 fois/jour pendant 5 jours puis 200mg tous les 2 jours)	Vancomycine (125mg 4 fois/jour pendant 10 jours)	Intervalle de confiance à 95%*
Guérison clinique 30 jours après la fin du traitement	70,1% (124/177 patients)	59,2% (106/179 patients)	(1.0, 20.7)

*pour la différence de traitement

Description de la population de patients dans l'essai mené avec le schéma prolongé-pulsé de fidaxomicine

L'essai a été mené chez des adultes âgés de 60 ans et plus. L'âge médian des patients était de 75 ans. 72% (257/356) avait reçu d'autres antibiotiques au cours des 90 derniers jours. 36,5 % avait une infection grave.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la fidaxomicine chez des patients pédiatriques de la naissance à moins de 18 ans ont été évaluées dans une étude multicentrique, en aveugle pour l'investigateur, randomisée, menée en groupes parallèles, dans laquelle 148 patients ont été randomisés soit dans le bras fidaxomicine soit dans le bras vancomycine selon un ratio 2 :1. Au total, 30, 49, 40 et 29 patients ont été randomisés dans les groupes d'âges respectivement, de la naissance à < 2 ans, 2 à < 6 ans, 6 à < 12 ans et 12 à < 18 ans. La réponse clinique confirmée 2 jours après la fin du traitement était similaire entre le groupe fidaxomicine et le groupe vancomycine (77,6 % *versus* 70,5 % avec une différence de 7,5 % et un IC à 95 % pour la différence de [-7,4 %, 23,9 %]). Le taux de récurrences 30 jours après la fin du traitement était numériquement plus bas avec la fidaxomicine (11,8 % *versus* 29,0 %), mais la différence n'est pas statistiquement significative (différence de -15,8 % et un IC à 95 % pour la différence de [-34,5 %, 0,5 %]). Les deux traitements présentaient un profil de sécurité d'emploi similaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité chez l'homme est inconnue. Après administration de fidaxomicine sous forme de comprimés pelliculés chez des adultes sains, la C_{max} est d'environ 9,88 ng/ml et l' ASC_{0-t} de 69,5 ng.h/ml, avec un T_{max} de 1,75 heure. Chez les patients présentant une ICD, les pics moyens de concentrations plasmatiques de la fidaxomicine et de son principal métabolite, l'OP-1118, ont tendance à être 2 à 6 fois plus élevées que chez les adultes sains. L'accumulation de la fidaxomicine ou de l'OP-1118 dans le plasma après l'administration de 200 mg de fidaxomicine toutes les 12 heures pendant 10 jours, était très limitée.

Les C_{max} plasmatiques de la fidaxomicine et de l'OP-1118 ont été inférieures de 22 % et 33 % après l'administration avec un repas à haute teneur en graisses par rapport à une administration à jeun, mais l'exposition (ASC_{0-t}) a été équivalente.

La fidaxomicine et le métabolite OP-1118 sont des substrats de la P-gp.

Des études *in vitro* ont montré que la fidaxomicine et le métabolite OP-1118 sont des inhibiteurs des transporteurs BCRP, MRP2 et OATP2B1, mais il n'a pas été établi qu'ils en soient des substrats. Dans les conditions d'utilisation clinique, la fidaxomicine n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à la rosuvastatine, substrat des transporteurs OATP2B1 et BCRP (voir rubrique 4.5). La pertinence clinique de l'inhibition de MRP2 n'est pas encore connue.

Distribution

Du fait de l'absorption très limitée de la fidaxomicine, le volume de distribution chez l'homme est inconnu.

Biotransformation

Aucune analyse approfondie des métabolites dans le plasma n'a été réalisée en raison des niveaux faibles d'absorption systémique de la fidaxomicine. Un métabolite principal, l'OP-1118, est formé par hydrolyse de l'ester d'isobutyryle. Les études de métabolisme *in vitro* ont montré que la formation d'OP-1118 est indépendante des enzymes du CYP450. Ce métabolite possède également une activité antimicrobienne (voir rubrique 5.1).

La fidaxomicine n'exerce aucune activité inductrice ou inhibitrice sur les enzymes du CYP450 *in vitro*.

Élimination

Après une dose unique de 200 mg de fidaxomicine, la majorité de la dose administrée (plus de 92 %) se retrouve dans les fèces sous forme de fidaxomicine ou de son métabolite OP-1118 (66 %). La principale voie d'élimination de la fidaxomicine disponible au niveau systémique n'a pas été caractérisée. L'élimination dans les urines est négligeable (moins de 1 %). La fidaxomicine n'est pas détectable dans les urines humaines et l'OP-1118 n'est retrouvé qu'en très faibles quantités. La demi-vie de la fidaxomicine est d'environ 8 à 10 heures.

Populations particulières

Population pédiatrique

Après administration de la suspension buvable, la concentration plasmatique moyenne (Ecart Type) chez les patients pédiatriques de la naissance à moins de 18 ans était de 34,60 (57,79) ng/ml et de 102,38 (245,19) ng/ml respectivement pour la fidaxomicine et son principal métabolite, l'OP-1118, entre 1 et 5 heures après l'administration.

Personnes âgées

Les concentrations plasmatiques semblent être plus élevées chez les sujets âgés (≥ 65 ans). Les concentrations de fidaxomicine et d'OP-1118 étaient environ 2 fois plus élevées chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez ceux de moins de 65 ans. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Les données d'une étude menée en ouvert avec un seul bras de traitement chez des patients adultes présentant une ICD avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) concomitante, utilisant la forme comprimé, n'ont pas identifié de différence majeure dans les concentrations plasmatiques de fidaxomicine ou de son principal métabolite, l'OP-1118, chez les patients avec une MICI en comparaison à celles de patients sans MICI provenant d'autres études. Les concentrations plasmatiques maximales de fidaxomicine et de l'OP-1118 chez les patients présentant une ICD avec une MICI concomitante ont été comprises dans l'intervalle des concentrations retrouvées chez des patients présentant une ICD sans MICI.

Insuffisance hépatique

Des données limitées chez des patients adultes présentant une cirrhose hépatique chronique, utilisant la forme comprimé, inclus dans les études de phase III ont montré que les concentrations plasmatiques médianes de fidaxomicine et d'OP-1118 peuvent être environ 2 et 3 fois plus élevées respectivement que chez les patients non cirrhotiques.

Insuffisance rénale

Des données limitées chez des patients adultes utilisant la forme comprimé ne suggèrent aucune différence majeure des concentrations plasmatiques de fidaxomicine et d'OP-1118 entre les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 50 ml/min) et les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥ 50 ml/min).

Sexe, poids et groupe ethnique

Des données limitées suggèrent que le sexe, le poids et le groupe ethnique n'ont pas d'influence majeure sur la concentration plasmatique de fidaxomicine et d'OP-1118.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, et de toxicité sur les fonctions de la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études d'embryo-foetotoxicité et de fertilité n'ont pas montré de différence statistiquement significative chez des rats et des lapins traités avec la fidaxomicine par voie intraveineuse jusqu'à la dose de 6,3 mg/kg/jour.

Aucune toxicité d'organes cibles n'a été observée chez les animaux juvéniles, et aucun risque potentiel n'a été observé dans les études non cliniques pour la population pédiatrique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline
Carboxyméthylamidon sodique
Gomme xanthane
Acide citrique
Citrates de sodium
Benzoate de sodium (E211)
Sucralose
Arôme de baie mixte

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La suspension reconstituée est stable pendant 27 jours au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. Pour les conditions de conservation après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un flacon en verre ambré muni d'un bouchon avec sécurité enfant en polypropylène dans un sachet en aluminium contenant 7,7 g de granulés pour suspension buvable.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les granulés pour suspension buvable de DIFICLIR doivent être reconstitués par un pharmacien ou un autre professionnel de santé avant dispensation au patient. Les patients ou les aidants ne doivent pas préparer la suspension buvable à domicile.

Instructions pour la reconstitution :

1. Agitez le flacon en verre pour détacher les granulés et s'assurer qu'aucun agglomérat ne s'est produit.
2. Mesurez 105 ml d'eau purifiée et l'ajoutez dans le flacon en verre. Il convient de noter que la stabilité des granulés de fidaxomicine en suspension dans l'eau minérale, l'eau du robinet ou d'autres liquides n'a **pas** été établie.
3. Fermez le flacon en verre et agitez énergiquement pendant au moins 1 minute.
4. Vérifiez que le liquide obtenu ne contient pas de granulés agglomérés au fond du flacon ou d'amas. Si des granulés agglomérés ou des amas sont présents, agitez de nouveau le flacon en verre énergiquement pendant au moins 1 minute.
5. Laissez le flacon reposer pendant 1 minute.
6. Vérifiez que la suspension obtenue est homogène.
7. Inscrivez la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 27 jours).
8. Conservez le flacon au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) avant et pendant l'utilisation.
9. Choisissez une seringue pour administration orale appropriée et un adaptateur de flacon convenant à l'administration de médicaments sous forme liquide pour mesurer la dose correcte.

Après reconstitution, la suspension (110 ml) se présentera sous forme d'une suspension blanche à blanc-jaunâtre.

Une seringue pour administration orale appropriée disponible dans le commerce et un adaptateur convenant pour l'administration de médicaments sous forme liquide doivent être choisis par le professionnel de santé afin que le patient ou l'aidant puisse mesurer la dose correcte. L'adaptateur doit pouvoir être utilisé avec la seringue pour administration orale choisie et s'adapter à la taille du goulot du flacon, par exemple un adaptateur à pression pour flacon (27 mm) ou un adaptateur universel pour flacon.

Si le traitement par fidaxomicine a débuté en milieu hospitalier et que le patient quitte l'hôpital avant la fin de son traitement, la suspension buvable ainsi qu'une seringue pour administration orale et un adaptateur appropriés doivent être remis au patient. Les patients ou les aidants ne doivent pas préparer la suspension buvable à domicile.

La capacité de la seringue pour administration orale recommandée pour mesurer la dose de la suspension buvable est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Capacité de la seringue orale recommandée pour une administration précise

Volume prescrit	Capacité de la seringue pour administration orale recommandée
1 ml	Seringue orale de 1 ml
2 – 5 ml	Seringue orale de 5 ml

Si possible, tracez un repère ou mettez en évidence la graduation correspondant à la dose appropriée (selon le tableau de doses de la rubrique 4.2) sur la seringue pour administration orale.

Administration via une sonde d'alimentation entérale:

En cas d'administration via une sonde d'alimentation entérale, une sonde appropriée disponible dans le commerce doit être choisie par le professionnel de santé. Il a été montré que les sondes d'alimentation entérale faites en polychlorure de vinyle (PVC) et polyuréthane (PUR) sont compatibles avec la suspension buvable. La taille et le volume d'eau de rinçage recommandés pour la sonde d'alimentation entérale sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 : Taille et volume d'eau de rinçage recommandés pour la sonde d'alimentation entérale

Taille de sonde recommandée (diamètre)	Volume de rinçage recommandé*
4 Fr	Au moins 1 ml
5 Fr	Au moins 2 ml
6 – 7 Fr	Au moins 3 ml
8 Fr	Au moins 4 ml

* Considérant des sondes de 120 cm

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Allemagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/733/005

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 05 décembre 2011
Date de dernier renouvellement : 22 août 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

DIFICLIR comprimé pelliculé

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Allemagne

DIFICLIR granulés pour suspension buvable

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon,
BT63 5UA,
Royaume-Uni

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIFICLIR 200 mg, comprimé pelliculé
fidaxomicine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de fidaxomicine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

100 x 1 comprimé pelliculé.
20 x 1 comprimé pelliculé.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/733/003 100 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/11/733/004 20 x 1 comprimé pelliculé

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

difclir 200 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES THERMOFORMEES
OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIFICLIR 200 mg, comprimé pelliculé
fidaxomicine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Tillotts

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

BOITE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIFICLIR 40 mg/ml, granulés pour suspension buvable
fidaxomicine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de suspension reconstituée contient 40 mg de fidaxomicine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du benzoate de sodium (E211). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable

1 flacon contient 7,7 g de granulés ou 110 ml de suspension buvable après reconstitution

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale après reconstitution.

Bien agiter avant utilisation.

Utilisez la seringue pour administration orale et l'adaptateur fournis par votre pharmacien ou professionnel de santé.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

La suspension reconstituée doit être conservée maximum 27 jours.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
Suspension reconstituée : à conserver au réfrigérateur.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/733/005

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

difclir 40 mg/ml

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

SACHET ET FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIFICLIR 40 mg/ml, granulés pour suspension buvable
fidaxomicine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml de suspension reconstituée contient 40 mg de fidaxomicine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du benzoate de sodium (E211). Voir la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés pour suspension buvable

1 flacon contient 7,7 g de granulés ou 110 ml de suspension buvable après reconstitution

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale après reconstitution.

Bien agiter avant utilisation.

Utilisez la seringue pour administration orale et l'adaptateur fournis par votre pharmacien ou professionnel de santé.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

La suspension reconstituée doit être conservée maximum 27 jours.

Date de péremption de la suspension reconstituée :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.
Suspension reconstituée : à conserver au réfrigérateur.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Tillotts

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/11/733/005

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

DIFICLIR 200 mg, comprimé pelliculé fidaxomicine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même en cas de symptômes identiques.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que DIFICLIR et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre DIFICLIR
3. Comment prendre DIFICLIR
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver DIFICLIR
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que DIFICLIR et dans quel cas est-il utilisé ?

DIFICLIR est un antibiotique qui contient la substance active, la fidaxomicine.

Les comprimés pelliculés DIFICLIR sont utilisés chez les adultes, les adolescents et les enfants pesant au moins 12.5 kg pour traiter les infections de la muqueuse du côlon (gros intestin) causées par une bactérie appelée *Clostridioides difficile*. Cette maladie grave peut provoquer une diarrhée sévère et douloureuse. DIFICLIR agit en tuant la bactérie à l'origine de l'infection et aide à réduire la diarrhée qui lui est associée.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre DIFICLIR ?

Ne prenez jamais DIFICLIR

- Si vous êtes allergique à la fidaxomicine, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre DIFICLIR.

- Si vous pensez présenter une réaction allergique sévère telle qu'une difficulté à respirer (dyspnée), un gonflement du visage ou de la gorge (angioedème), une éruption cutanée sévère, une démangeaison sévère (prurit) ou une urticaire sévère, arrêter le traitement par DIFICLIR et demander conseil de toute urgence à votre médecin, votre pharmacien ou aux Urgences de l'hôpital le plus proche (voir rubrique 4).
- Si vous êtes allergique aux macrolides (une famille d'antibiotiques), demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous dira si ce médicament vous convient.

- Si vous avez des problèmes de rein ou de foie, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous dira si ce médicament vous convient.

Il existe des données limitées concernant l'utilisation de la fidaxomicine dans des cas sévères de la maladie (ex. colite pseudo-membraneuse). Votre médecin saura si votre maladie entre dans des catégories sévères et vous dira si ce médicament vous convient.

Enfants et adolescents

Ne pas administrer ce médicament à un enfant pesant moins de 12.5 kg, une diminution de la dose étant requise. Pour une administration appropriée chez ces patients, les granulés pour suspension buvable de DIFICLIR peuvent être utilisés.

Autres médicaments et DIFICLIR

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Les taux sanguins de DIFICLIR peuvent être affectés par les autres médicaments que vous prenez, et les taux sanguins des autres médicaments peuvent être affectés par la prise de DIFICLIR.

De tels médicaments sont par exemple les suivants :

- la ciclosporine (médicament utilisé pour réduire les réactions immunitaires de l'organisme, utilisé par exemple après une greffe d'organe ou de moelle osseuse, en cas de psoriasis ou d'eczéma, ou en cas d'arthrite rhumatoïde ou de syndrome néphrotique) ;
- le kétoconazole (médicament utilisé pour traiter les infections causées par des champignons) ;
- l'érythromycine (médicament utilisé pour traiter les infections de l'oreille, du nez, de la gorge, du poumon et de la peau) ;
- la clarithromycine (médicament utilisé pour traiter les infections du poumon, les infections de la gorge et des sinus, les infections de la peau et des tissus et les infections causées par *Helicobacter pylori* associées à un ulcère duodéal ou gastrique) ;
- le vérapamil (médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle ou prévenir les crises d'angine de poitrine, ou utilisé à la suite d'une crise cardiaque pour en empêcher une autre) ;
- la dronédarone et l'amiodarone (médicaments utilisés pour contrôler le rythme cardiaque) ;
- le dabigatran etexilat (médicament utilisé pour prévenir la formation de caillots sanguins à la suite d'une intervention chirurgicale pour prothèse totale de hanche ou de genou).

Vous ne devez pas utiliser DIFICLIR en association avec l'un de ces médicaments sans l'avis de votre médecin. Si vous prenez l'un de ces médicaments, demandez conseil à votre médecin avant de prendre DIFICLIR.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas prendre DIFICLIR si vous êtes enceinte sans l'avis de votre médecin, car on ne sait pas si la fidaxomicine peut avoir des effets nocifs sur votre bébé.

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

On ne sait pas si la fidaxomicine passe dans le lait maternel, mais cela est peu probable.

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que DIFICLIR ait une influence sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des outils ou machines.

DIFICLIR contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre DIFICLIR

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La posologie standard chez les patients pesant au moins 12,5 kg est un comprimé (200 mg) deux fois par jour (un comprimé toutes les 12 heures) pendant 10 jours (voir tableau 1 ci-dessous).

Il est possible que votre médecin vous ait prescrit un autre schéma de traitement. La recommandation pour cet autre schéma de traitement est une administration deux fois par jour du jour 1 au jour 5. Ne prenez pas de comprimé le jour 6, puis prenez un comprimé tous les deux jours du jour 7 au jour 25 (voir également le tableau 2 ci-dessous).

Tableau 1 - Posologie standard

JOUR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Matin	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Soir	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg

Tableau 2 – Autre schéma de traitement

JOUR	1	2	3	4	5					
Matin	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
Soir	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg					
JOUR	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg	-	200 mg
JOUR	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 comprimé pelliculé

- : Pas de comprimé

Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. DIFICLIR peut être pris avant, pendant ou après les repas.

Les granulés pour suspension buvable de DIFICLIR doivent être utilisés chez les patients pesant moins de 12,5 kg. Cette présentation de médicament (sous forme de suspension buvable) peut être également plus adaptée à des patients pesant plus de 12,5 kg : demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

Si vous avez pris plus de DIFICLIR que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû, consultez un médecin. Emportez la boîte du médicament avec vous afin que le médecin sache ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre DIFICLIR

Prenez le comprimé dès que vous vous en rendez compte, à moins qu'il ne soit l'heure de prendre la dose suivante. Dans ce cas ne prenez pas la dose que vous avez oubliée. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre DIFICLIR

N'arrêtez pas de prendre DIFICLIR sans l'avis de votre médecin.

Continuez à prendre ce médicament jusqu'à ce que le traitement soit terminé, même si vous vous sentez mieux.

Si vous arrêtez trop tôt de prendre ce médicament, l'infection pourrait réapparaître.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Une réaction allergique sévère peut survenir, telle qu'une difficulté à respirer (dyspnée), un gonflement du visage ou de la gorge (angioedème), une éruption cutanée sévère ou une démangeaison sévère (prurit) (voir rubrique 2). Si de telles réactions surviennent, arrêtez le traitement par DIFICLIR et demandez conseil de toute urgence à votre médecin, votre pharmacien ou aux Urgences de l'hôpital le plus proche.

Les effets indésirables les plus **fréquents** (pouvant toucher 1 personne sur 10 au maximum) sont :

- vomissements
- nausées
- constipation.

Les autres effets indésirables éventuels sont les suivants :

Effets indésirables **peu fréquents** (pouvant toucher 1 personne sur 100 au maximum)

- diminution de l'appétit
- étourdissements, maux de tête
- sécheresse buccale, modifications du goût (dysgueusie)
- ballonnement, gaz (flatulences)
- éruption cutanée, démangeaison (prurit)

Effets indésirables **de fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- gonflement du visage et de la gorge (angioedème), difficulté à respirer (dyspnée)

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

- urticaire

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver DIFICLIR

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient DIFICLIR

- La substance active est la fidaxomicine. Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de fidaxomicine.
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, hydroxypropylcellulose, butylhydroxytoluène, glycolate d'amidon sodique et stéarate de magnésium
Pelliculage : alcool polyvinylique, dioxyde de titane (E171), talc, polyéthylèneglycol et lécithine (de soja)

Qu'est-ce que DIFICLIR et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de DIFICLIR 200 mg sont des comprimés de forme oblongue, de couleur blanche à blanchâtre, portant la mention « FDX » gravée sur une face et « 200 » sur l'autre face.

DIFICLIR est présenté en :

100 x 1 comprimé pelliculé sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (Aluminium/Aluminium).

20 x 1 comprimé pelliculé sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (Aluminium/Aluminium).

DIFICLIR est également disponible sous forme de granulés pour suspension buvable.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfeldern
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : information de l'utilisateur

DIFICLIR 40 mg/ml, granulés pour suspension buvable fidaxomicine

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même en cas de symptômes identiques.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que DIFICLIR et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre DIFICLIR
3. Comment prendre DIFICLIR
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver DIFICLIR
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que DIFICLIR et dans quel cas est-il utilisé ?

DIFICLIR est un antibiotique qui contient la substance active, la fidaxomicine.

La suspension buvable DIFICLIR est utilisée chez les adultes, adolescents et enfants de la naissance à moins de 18 ans, pour traiter les infections de la muqueuse du côlon (gros intestin) causées par une bactérie appelée *Clostridioides difficile*. Cette maladie grave peut provoquer une diarrhée sévère et douloureuse. DIFICLIR agit en tuant la bactérie à l'origine de l'infection et aide à réduire la diarrhée qui lui est associée.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre DIFICLIR ?

Ne prenez jamais DIFICLIR

- Si vous êtes allergique à la fidaxomicine, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre DIFICLIR.

- Si vous pensez présenter une réaction allergique sévère telle qu'une difficulté à respirer (dyspnée), un gonflement du visage ou de la gorge (angioedème), une éruption cutanée sévère, une démangeaison sévère (prurit) ou une urticaire sévère, arrêter le traitement par DIFICLIR et demander conseil de toute urgence à votre médecin, votre pharmacien ou aux Urgences de l'hôpital le plus proche (voir rubrique 4).
- Si vous êtes allergique aux macrolides (une famille d'antibiotiques), demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous dira si ce médicament vous convient.

- Si vous avez des problèmes de rein ou de foie, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Votre médecin vous dira si ce médicament vous convient.

Il existe des données limitées concernant l'utilisation de la fidaxomicine dans des cas sévères de la maladie (ex. colite pseudo-membraneuse). Votre médecin saura si votre maladie entre dans des catégories sévères et vous dira si ce médicament vous convient.

Autres médicaments et DIFICLIR

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Les taux sanguins de DIFICLIR peuvent être affectés par les autres médicaments que vous prenez, et les taux sanguins des autres médicaments peuvent être affectés par la prise de DIFICLIR.

De tels médicaments sont par exemple les suivants :

- la ciclosporine (médicament utilisé pour réduire les réactions immunitaires de l'organisme, utilisé par exemple après une greffe d'organe ou de moelle osseuse, en cas de psoriasis ou d'eczéma, ou en cas d'arthrite rhumatoïde ou de syndrome néphrotique) ;
- le kétoconazole (médicament utilisé pour traiter les infections causées par des champignons) ;
- l'érythromycine (médicament utilisé pour traiter les infections de l'oreille, du nez, de la gorge, du poumon et de la peau) ;
- la clarithromycine (médicament utilisé pour traiter les infections du poumon, les infections de la gorge et des sinus, les infections de la peau et des tissus et les infections causées par *Helicobacter pylori* associées à un ulcère duodéal ou gastrique) ;
- le vérapamil (médicament utilisé pour traiter l'hypertension artérielle ou prévenir les crises d'angine de poitrine, ou utilisé à la suite d'une crise cardiaque pour en empêcher une autre) ;
- la dronédarone et l'amiodarone (médicaments utilisés pour contrôler le rythme cardiaque) ;
- le dabigatran etexilat (médicament utilisé pour prévenir la formation de caillots sanguins à la suite d'une intervention chirurgicale pour prothèse totale de hanche ou de genou).

Vous ne devez pas utiliser DIFICLIR en association avec l'un de ces médicaments sans l'avis de votre médecin. Si vous prenez l'un de ces médicaments, demandez conseil à votre médecin avant de prendre DIFICLIR.

Grossesse et allaitement

Vous ne devez pas prendre DIFICLIR si vous êtes enceinte sans l'avis de votre médecin, car on ne sait pas si la fidaxomicine peut avoir des effets nocifs sur votre bébé.

Si vous êtes enceinte ou si vous pensez être enceinte, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

On ne sait pas si la fidaxomicine passe dans le lait maternel, mais cela est peu probable.

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que DIFICLIR ait une influence sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des outils ou machines.

DIFICLIR contient du benzoate de sodium (E211)

Ce médicament contient 2,5 mg de benzoate de sodium (E 211) dans chaque ml de suspension buvable. Le benzoate de sodium (E 211) peut accroître le risque de jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux) chez les nouveau-nés (jusqu'à 4 semaines).

DIFICLIR contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par 5 ml de suspension, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment prendre DIFICLIR

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin déterminera votre dose en fonction de votre poids.

La posologie standard pour les patients pesant au moins 12,5 kg est de 200 mg (5 ml de suspension buvable) à administrer deux fois par jour (une fois toutes les 12 heures) pendant 10 jours (voir tableau 1 ci-dessous).

Il est possible que votre médecin vous ait prescrit un autre schéma de traitement. La recommandation pour cet autre schéma de traitement est une administration deux fois par jour du jour 1 au jour 5. Ne prenez pas de dose le jour 6, puis prenez une dose tous les deux jours du jour 7 au jour 25 (voir également le tableau 2 ci-dessous).

Tableau 1 – Posologie standard

JOUR	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Matin	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml
Soir	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml

Tableau 2 – Autre schéma de traitement

JOUR	1	2	3	4	5					
Matin	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
Soir	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml	5 ml					
JOUR	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml	-	5 ml
JOUR	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 granulés pour suspension buvable

- : Pas de médicament

Une autre présentation de ce médicament (sous forme de comprimés) peut être plus adaptée à des adultes et des enfants plus âgés (par ex., des adolescents) ; demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

La dose recommandée pour les enfants en fonction du poids corporel est la suivante :

Poids du patient	Mg par dose (toutes les 12 heures)	Volume de suspension buvable de fidaxomicine (toutes les 12 heures)
< 4,0 kg	40 mg	1 ml
4,0 - < 7,0 kg	80 mg	2 ml
7,0 - < 9,0 kg	120 mg	3 ml
9,0 - < 12,5 kg	160 mg	4 ml
≥ 12,5 kg	200 mg	5 ml

DIFICLIR peut être pris avant, pendant ou après les repas.

Comment prendre la dose de DIFICLIR au moyen d'une seringue pour administration orale

Votre pharmacien ou professionnel de santé préparera la suspension buvable de DIFICLIR avant de vous la remettre. Si le produit ne vous est pas fourni sous forme de suspension, veuillez contacter votre pharmacien ou votre professionnel de santé.

Instructions pour l'utilisation :

Utilisez la seringue pour administration orale et l'adaptateur fournis par le pharmacien ou le professionnel de santé afin de vous assurer que vous mesurez la dose correcte. Si vous n'avez pas reçu de seringue pour administration orale et d'adaptateur, veuillez contacter votre pharmacien ou votre professionnel de santé. Votre pharmacien vous indiquera comment mesurer la dose de médicament au moyen de la seringue pour administration orale. Veuillez consulter les instructions ci-dessous avant d'utiliser la suspension de DIFICLIR.

1. Retirez the flacon du réfrigérateur 15 minutes avant l'administration.
2. Après 15 minutes, agitez délicatement le flacon 10 fois et laissez reposer le flacon pendant 1 minute.
3. Vérifiez si le liquide est de consistance lisse et non grumeleuse (c.-à-d., homogène).
4. Retirez le bouchon et fixez l'adaptateur sur le flacon conformément aux instructions de votre pharmacien ou de votre professionnel de santé.
5. Insérez l'extrémité de la seringue pour administration orale dans l'adaptateur jusqu'à ce qu'elle soit fermement en place.
6. Inversez le flacon 3 fois, et retournez le flacon à l'envers de façon à ce que la seringue se trouve vers le bas .
7. Tirez sur le piston de la seringue pour administration orale pour prélever la dose prescrite par votre médecin dans le flacon maintenu retourné.
8. Laissez la seringue en place, puis retournez de nouveau le flacon, en veillant à ce que le piston ne bouge pas. Retirez délicatement la seringue de l'adaptateur et vérifiez que la dose correcte a été prélevée .
9. Administrez lentement la suspension buvable directement dans la bouche du patient jusqu'à ce que tout le médicament sous forme liquide ait été administré.
10. Si un adaptateur à pression pour flacon vous a été remis, laissez l'adaptateur du flacon dans le goulot du flacon ou suivez les instructions de votre pharmacien ou de votre professionnel de santé.
11. Après administration, conservez la suspension restante au réfrigérateur.
12. Pour que la seringue pour administration orale puisse être réutilisée, rincez la seringue avec de l'eau chaude potable (3 fois au minimum) ou jusqu'à ce que de l'eau claire sorte de la seringue. Séchez le plus possible les surfaces externes et internes. Laissez sécher jusqu'à la prochaine utilisation.

Si vous avez commencé à utiliser ce produit à l'hôpital, votre pharmacien ou votre professionnel de santé vous remettra à votre sortie la suspension, la seringue pour administration orale et l'adaptateur.

Si vous avez pris plus de DIFICLIR que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de suspension buvable que vous n'auriez dû, consultez un médecin. Emportez la boîte du médicament avec vous afin que le médecin sache ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre DIFICLIR

Prenez la suspension buvable dès que vous vous en rendez compte, à moins qu'il ne soit l'heure de prendre la dose suivante. Dans ce cas ne prenez pas la dose que vous avez oubliée. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre DIFICLIR

N'arrêtez pas de prendre DIFICLIR sans l'avis de votre médecin.

Continuez à prendre ce médicament jusqu'à ce que le traitement soit terminé, même si vous vous sentez mieux.

Si vous arrêtez trop tôt de prendre ce médicament, l'infection pourrait réapparaître.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Une réaction allergique sévère peut survenir, telle qu'une difficulté à respirer (dyspnée), un gonflement du visage ou de la gorge (angioedème), une éruption cutanée sévère ou une démangeaison sévère (prurit) (voir rubrique 2). Si de telles réactions surviennent, arrêtez le traitement par DIFICLIR et demandez conseil de toute urgence à votre médecin, votre pharmacien ou aux Urgences de l'hôpital le plus proche.

Les effets indésirables les plus **fréquents** (pouvant toucher 1 personne sur 10 au maximum) sont :

- vomissements
- nausées
- constipation.

Les autres effets indésirables éventuels sont les suivants :

Effets indésirables **peu fréquents** (pouvant toucher 1 personne sur 100 au maximum)

- diminution de l'appétit
- étourdissements, maux de tête
- sécheresse buccale, modifications du goût (dysgueusie)
- ballonnement, gaz (flatulences)
- éruption cutanée, démangeaison (prurit)

Effets indésirables **de fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- gonflement du visage et de la gorge (angioedème), difficulté à respirer (dyspnée)

Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents

- urticaire

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver DIFICLIR

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

DIFICLIR vous sera fourni sous forme de suspension, devant être conservée jusqu'à maximum 27 jours. A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). N'utilisez pas la suspension après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient DIFICLIR

- La substance active est la fidaxomicine.
- Les autres composants sont : cellulose microcristalline, carboxyméthylamidon sodique, gomme xanthane, acide citrique, citrate de sodium, benzoate de sodium (voir rubrique 2), sucralose, arôme de baie mixte

Qu'est-ce que DIFICLIR et contenu de l'emballage extérieur

DIFICLIR se présente dans un flacon en verre ambré sous forme de granulés pour suspension buvable blancs à blanc-jaunâtre. DIFICLIR vous sera fourni sous forme de suspension par votre pharmacien ou votre professionnel de santé, qui se présentera sous forme d'une suspension blanche à blanc-jaunâtre. La boîte ne contient ni la seringue pour administration orale, ni l'adaptateur devant être utilisés avec ce produit. Ceux-ci vous seront remis par votre pharmacien ou un autre professionnel de santé.

DIFICLIR est également disponible sous forme de comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Allemagne

Fabricant

Almac Pharma Services Limited
Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon,
BT63 5UA,
Royaume-Uni

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfelden
Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Instructions pour la reconstitution :

1. Agitez le flacon en verre pour détacher les granulés et s'assurer qu'aucun agglomérat ne s'est produit.

2. Mesurez 105 ml d'eau purifiée et l'ajoutez dans le flacon en verre. Il convient de noter que la stabilité des granulés de fidaxomicine en suspension dans l'eau minérale, l'eau du robinet ou d'autres liquides n'a pas été établie.
3. Fermez le flacon en verre et agitez énergiquement pendant au moins 1 minute.
4. Vérifiez que le liquide obtenu ne contient pas de granulés agglomérés au fond du flacon ou d'amas. Si des granulés agglomérés ou des amas sont présents, agitez de nouveau le flacon en verre énergiquement pendant au moins 1 minute.
5. Laissez le flacon reposer pendant 1 minute.
6. Vérifiez que la suspension obtenue est homogène.
7. Inscrivez la date de péremption de la suspension reconstituée sur l'étiquette du flacon (la durée de conservation de la suspension reconstituée est de 27 jours).
8. Conservez le flacon au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) avant et pendant l'utilisation.
9. Choisissez une seringue pour administration orale appropriée et un adaptateur de flacon convenant à l'administration de médicaments sous forme liquide pour mesurer la dose correcte.

Après reconstitution, la suspension (110 ml) se présentera sous forme d'une suspension blanche à blanc-jaunâtre.

Une seringue pour administration orale appropriée disponible dans le commerce et un adaptateur convenant pour l'administration de médicaments sous forme liquide doivent être choisis par le professionnel de santé afin que le patient ou l'aidant puisse mesurer la dose correcte. L'adaptateur doit pouvoir être utilisé avec la seringue pour administration orale choisie et s'adapter à la taille du goulot du flacon, par exemple un adaptateur à pression pour flacon (27 mm) ou un adaptateur universel pour flacon.

Si le traitement par la fidaxomicine a débuté en milieu hospitalier et que le patient quitte l'hôpital avant la fin de son traitement, la suspension buvable ainsi qu'une seringue pour administration orale et un adaptateur appropriés doivent être remis au patient. Les patients ou les aidants ne doivent pas préparer la suspension buvable à domicile.

La capacité de la seringue pour administration orale recommandée pour mesurer la dose de la suspension buvable est présentée dans le tableau ci-dessous.

Capacité de la seringue orale recommandée pour une administration précise

Volume prescrit	Capacité de la seringue pour administration orale recommandée
1 ml	Seringue orale de 1 ml
2 – 5 ml	Seringue orale de 5 ml

Si possible, tracez un repère ou mettez en évidence la graduation correspondant à la dose appropriée (selon le tableau de doses de la rubrique 3) sur la seringue pour administration orale.

Administration via une sonde d'alimentation entérale:

En cas d'administration via une sonde d'alimentation entérale, une sonde appropriée disponible dans le commerce doit être choisie par le professionnel de santé. Il a été montré que les sondes d'alimentation entérale faites en polychlorure de vinyle (PVC) et polyuréthane (PUR) sont compatibles avec la suspension buvable. La taille et le volume d'eau de rinçage recommandés pour la sonde d'alimentation entérale sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Taille et volume d'eau de rinçage recommandés pour la sonde d'alimentation entérale

Taille de sonde recommandée (diamètre)	Volume de rinçage recommandé*
4 Fr	Au moins 1 ml
5 Fr	Au moins 2 ml

6 – 7 Fr	Au moins 3 ml
8 Fr	Au moins 4 ml

* Considérant des sondes de 120 cm