

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 antibactériens.

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

1 décembre 2023.

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