

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DIFICLIR 200 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 200 mg fidaksomycyny.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Tabletki 14 mm w kształcie kapsułki, barwy białej lub białawej, z wytłoczeniem „FDX” na jednej stronie i „200” na drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

DIFICLIR jest wskazany u dorosłych w leczeniu zakażeń wywołanych *Clostridium difficile* (CDI), zwanych również jako biegunka związana z *Clostridium difficile* (CDAD) (patrz punkt 5.1).

Należy brać pod uwagę oficjalne zalecenia dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i osoby w podeszłym wieku (≥65 lat)

Zalecana dawka wynosi 200 mg (jedna tabletki) dwa razy na dobę (co 12 godzin) przez 10 dni.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Ze względu na ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania w tej grupie pacjentów, produkt DIFICLIR należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Ze względu na ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania w tej grupie pacjentów, produkt DIFICLIR należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności fidaksomycyny u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt DIFICLIR jest przeznaczony do podania doustnego.

Produkt DIFICLIR można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym ciężki obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi ciężka reakcja alergiczna w czasie leczenia produktem DIFICLIR, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i zastosować właściwe leczenie.

Niektórzy pacjenci, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości, zgłaszali w wywiadzie alergię na makrolidy. Fidaksomycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzoną alergią na makrolidy.

Ze względu na ograniczone dane kliniczne, fidaksomycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Ze względu na ograniczone dane kliniczne, fidaksomycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rzekomobłoniastym zapaleniem okrężnicy, piorunującym lub zagrażającym życiu CDI.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów glikoproteiny P, takich jak cyklosporyna, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, werapamil, dronedaron i amiodaron (patrz punkty 4.5 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ inhibitorów P-gp na fidaksomycynę

Fidaksomycyna jest substratem glikoproteiny P-gp. Jednoczesne podawanie pojedynczych dawek inhibitora P-gp, cyklosporyny A i fidaksomycyny zdrowym ochotnikom spowodowało odpowiednio 4- i 2-krotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC fidaksomycyny i odpowiednio 9,5- i 4-krotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC jej głównego metabolitu OP-1118. Ponieważ znaczenie kliniczne takiego zwiększenia całkowitego wpływu na organizm jest niejasne, jednoczesne podawanie silnych inhibitorów P-gp, takich jak cyklosporyna, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, werapamil, dronedaron i amiodaron nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Wpływ fidaksomycyny na substraty P-gp

Fidaksomycyna może być łagodnym lub umiarkowanym inhibitorem jelitowej P-gp. Fidaksomycyna (200 mg dwa razy na dobę) miała mały, ale klinicznie nieistotny wpływ na całkowite działanie digoksyny na organizm. Jednak nie można wykluczyć większego wpływu na substraty P-gp o mniejszej dostępności biologicznej, bardziej wrażliwe na hamowanie aktywności jelitowej P-gp, takie jak eteksylan dabigatranu.

Wpływ fidaksomycyny na inne nośniki

Fidaksomycyna nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję rozuwastatyny, substratu dla nośników OATP2B1 i BCRP. Jednoczesne podawanie 200 mg fidaksomycyny dwa razy na dobę i pojedynczej dawki 10 mg rozuwastatyny zdrowym ochotnikom nie miało klinicznie istotnego wpływu na AUC_{inf} rozuwastatyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania fidaksomycyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu DIFICLIR w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fidaksomycyna i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Chociaż nie przewiduje się, aby wpływała ona na organizm noworodków lub niemowląt karmionych piersią, gdyż ogólnoustrojowe narażenie na fidaksomycynę jest małe, nie można wykluczyć ryzyka u noworodków i niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać lub nie podejmować leczenia produktem DIFICLIR, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach na szczurach nie stwierdzono wpływu fidaksomycyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

DIFICLIR nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane to wymioty, nudności i zaparcia.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem fidaksomycyny dwa razy na dobę w leczeniu zakażeń wywołanych *Clostridium difficile*, notowane u co najmniej dwóch pacjentów, zestawione według klasyfikacji układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1. Podsumowanie działań niepożądanych według klasyfikacji układów i narządów MedDRA

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		wysypka, świąd	reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, duszność)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie apetytu	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, nudności, zaparcia	rozdęcie jelit, wzdęcia, suchość w jamie ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej we krwi	

Opis wybranych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy i duszność (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301

Faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu nie zgłoszono działań niepożądanych związanych z ostrym przedawkowaniem. Jednakże nie można wykluczyć możliwości wystąpienia działań niepożądanych i wówczas zaleca się ogólne działania wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbiegunkowe, przeciwzapalne, przeciwważkowe stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, antybiotyki, kod ATC: A07AA12

Mechanizm działania

Fidaksomycyna jest antybiotykiem należącym do makrocyclicznej grupy leków przeciwbakteryjnych. Fidaksomycyna ma właściwości bakteriobójcze i hamuje syntezę RNA poprzez polimerazę RNA bakterii. Wpływa na polimerazę RNA w innym miejscu niż ryfamycyna. Hamowanie polimerazy RNA *Clostridium* następuje w stężeniu 20-krotnie mniejszym niż hamowanie enzymu *E. coli* (1 μ M wobec 20 μ M), co częściowo wyjaśnia znaczącą specyfikę działania fidaksomycyny. Wykazano, że w warunkach *in vitro* fidaksomycyna hamuje sporulację *C. difficile*.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Fidaksomycyna jest lekiem działającym miejscowo. Ponieważ działa miejscowo, nie można ustalić ogólnoustrojowej zależności PK/PD, jakkolwiek wyniki badań w warunkach *in vitro* wykazują, że bakteriobójcze działanie fidaksomycyny zależy od czasu i sugerują, że czas powyżej MIC może być parametrem najbardziej świadczącym o skuteczności klinicznej.

Wartości graniczne

Fidaksomycyna jest lekiem o działaniu miejscowym i nie można jej stosować w leczeniu zakażeń ogólnoustrojowych, dlatego ustalenie klinicznych wartości granicznych jest nieistotne. Epidemiologiczna wartość odcięcia dla fidaksomycyny i *C. difficile*, odróżniająca populacje typu dzikiego od wyodrębnionych szczepów z nabytymi cechami oporności, wynosi $\geq 1,0$ mg/l.

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Fidaksomycyna jest lekiem o wąskim zakresie działania przeciwbakteryjnego i działa bakteriobójczo na *C. difficile*. Wartość MIC₉₀ fidaksomycyny wynosi 0,25 mg/l wobec *C. difficile*, a MIC₉₀ jej głównego metabolitu, OP-1118, wynosi 8 mg/l. Bakterie Gram-ujemne mają wrodzony brak wrażliwości na fidaksomycynę.

Działanie na florę jelitową

Badania wykazały, że leczenie fidaksomycyną nie wpływa u pacjentów z CDI na liczbę *Bacteroides* ani innych głównych drobnoustrojów w kale.

Mechanizm oporności

Nie są znane elementy, które mogą być przenoszone i nadają komórce oporność na fidaksomycynę. Nie wykazano również oporności krzyżowej z innymi grupami antybiotyków, w tym z β-laktamami, makrolidami, metronidazolem, chinolonami, ryfampicyną i wankomycyną. Swoiste mutacje polimerazy RNA wiążą się ze zmniejszoną wrażliwością na fidaksomycynę.

Skuteczność kliniczna

W kluczowych badaniach klinicznych częstość występowania nawrotów w ciągu 30 dni po leczeniu była oceniana jako drugorzędowy punkt końcowy. Częstość występowania nawrotów (w tym pogorszenia stanu) była znamiennej mniejsza w przypadku stosowania fidaksomycyny (14,1% wobec 26,0% z 95% przedziałem ufności [-16,8%; -6,8%]), jednak badania te nie były zaplanowane w celu udowodnienia skuteczności leku w zapobieganiu ponownemu zakażeniu nowym szczepem.

Opis populacji pacjentów w badaniach klinicznych

W dwóch badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CDI, 47,9% (479/999) pacjentów (populacja zgodna z protokołem) było w wieku ≥65 lat i 27,5% (275/999) pacjentów było leczonych jednocześnie antybiotykami w czasie trwania badania. Dwadzieścia cztery procent pacjentów spełniało co najmniej jedno z następujących trzech kryteriów ciężkości w punkcie początkowym: temperatura ciała >38,5°C, liczba leukocytów >15 000 lub stężenie kreatyniny ≥1,5 mg/dl. Z badań wykluczono pacjentów z piorunującym zapaleniem okrężnicy i pacjentów z wielokrotnie występującym CDI (zdefiniowanym jako więcej niż jedno wcześniejsze zakażenie w ciągu ostatnich 3 miesięcy).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań fidaksomycyny w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z zapaleniem jelita cienkiego i okrężnicy wywołanym przez *C. difficile* (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dostępność biologiczna u ludzi nie jest znana. U zdrowych dorosłych, po podaniu fidaksomycyny w dawce 200 mg, C_{max} wynosi około 9,88 ng/ml, a AUC_{0-t} 69,5 ng·h/ml, z T_{max} wynoszącym 1,75 godzin. U pacjentów z CDI średnie największe stężenia fidaksomycyny i jej głównego metabolitu OP-1118 w surowicy są 2- do 6-krotnie wyższe niż u zdrowych dorosłych. Kumulacja fidaksomycyny lub OP-1118 w surowicy po podawaniu 200 mg fidaksomycyny co 12 godzin przez 10 dni jest bardzo ograniczona.

Wartości C_{max} fidaksomycyny i jej głównego metabolitu OP-1118 w surowicy były odpowiednio 22% i 33% mniejsze po spożyciu posiłku z dużą zawartością tłuszczu niż na czczo, ale całkowity wpływ na organizm (AUC_{0-t}) był jednakowy.

Fidaksomycyna i metabolit OP-1118 są substratami P-gp.

Badania *in vitro* wykazały, że fidaksomycyna i metabolit OP-1118 są inhibitorami nośników BCRP, MRP2 i OATP2B1, ale nie wykazano, że są substratami. W warunkach klinicznych fidaksomycyna nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję rosuwastatyny, substratu dla nośników OATP2B1 i BCRP (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne hamującego wpływu na MRP2 nie jest jeszcze znane.

Dystrybucja

Ze względu na bardzo ograniczone wchłanianie fidaksomycyny objętość dystrybucji u ludzi nie jest znana.

Metabolizm

Nie prowadzono szczegółowej analizy metabolitów w surowicy za względu na mały stopień ogólnoustrojowego wchłaniania fidaksomycyny. Główny metabolit OP-1118 powstaje wskutek hydrolizy estru izobutyrylowego. Badania metabolizmu w warunkach *in vitro* wykazały, że tworzenie się metabolitu OP-1118 nie zależy od enzymów cytochromu CYP450. Metabolit ten również ma działanie przeciwbakteryjne (patrz punkt 5.1).

Fidaksomycyna nie indukuje ani nie hamuje enzymów CYP450 w warunkach *in vitro*.

Eliminacja

Po podaniu fidaksomycyny w pojedynczej dawce 200 mg, większość dawki (ponad 92%) wykryto w kale w postaci fidaksomycyny lub jej metabolitu OP-1118 (66%). Nie określono głównego szlaku metabolicznego fidaksomycyny dostępnej ogólnoustrojowo. Wydalanie z moczem jest nieistotne (<1%). W ludzkim moczu nie wykryto fidaksomycyny, a jedynie śladowe ilości metabolitu OP-1118. Okres półtrwania fidaksomycyny wynosi około 8-10 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wydaje się, że u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) stężenie fidaksomycyny jest większe. Stężenie fidaksomycyny i jej metabolitu OP-1118 jest około 2-krotnie większe u pacjentów w wieku ≥ 65 lat niż u pacjentów w wieku < 65 lat. Różnica ta nie jest uznana za istotną klinicznie.

Choroba zapalna jelit (ang. inflammatory bowel disease, IBD)

Dane uzyskane z otwartego badania klinicznego z jednym ramieniem, prowadzonego z udziałem pacjentów z CDI i występującą jednocześnie chorobą zapalną jelit (ang. inflammatory bowel disease, IBD) nie wskazują na istotną różnicę stężeń w osoczu fidaksomycyny i jej głównego metabolitu OP-1118 u pacjentów z IBD w porównaniu z pacjentami bez IBD, włączonymi do innych badań.

Maksymalne stężenia fidaksomycyny i OP-1118 w osoczu pacjentów z CDI i IBD mieściły się w zakresie wartości stężeń otrzymanych u pacjentów z CDI bez IBD.

Zaburzenia czynności wątroby

Ograniczone dane uzyskane w badaniach 3. fazy od pacjentów z przewlekłą marskością wątroby wykazały, że mediana stężeń fidaksomycyny i OP-1118 w osoczu może być odpowiednio około 2- i 3-krotnie większa niż u pacjentów bez marskości.

Zaburzenia czynności nerek

Ograniczone dane wskazują, że nie ma większej różnicy w stężeniu fidaksomycyny lub OP-1118 w osoczu u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek (klirens kreatyniny < 50 ml/min) i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min).

Płeć, masa ciała i rasa

Ograniczone dane wskazują, że płeć, masa ciała ani rasa nie mają większego wpływu na stężenie fidaksomycyny lub OP-1118 w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Parametry dotyczące rozrodu i płodności nie wykazały istotnych statystycznie różnic u szczurów leczonych fidaksomycyną w dawkach do 6,3 mg/kg mc./dobę (podanie dożylnie).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia preżelowana (kukurydziana)
Hydroksypropyloceluloza
Butylowany hydroksytoluen
Karboksymetyloskrobia sodowa
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Glikol polietylenowy
Lecytyna (sojowa)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

100 x 1 tabletki powlekana w aluminiowych blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.
20 x 1 tabletki powlekana w aluminiowych blistrach perforowanych, podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/11/733/003-004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 grudnia 2011
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 sierpnia 2016

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17/05/2018

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.