

1. NOME DO MEDICAMENTO

DIFICLIR 200 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 200 mg de fidaxomicina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos em forma de cápsula de 14 mm, de cor branca a esbranquiçada, gravados com “FDX” num lado e “200” no outro lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

DIFICLIR é indicado em adultos para o tratamento de infeções por *Clostridium difficile* (ICD), também conhecidas como diarreia associada ao *C. difficile* (DACD) (ver secção 5.1).

Deve ter-se em consideração as orientações oficiais sobre a utilização apropriada de agentes antibacterianos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos e idosos (≥ 65 anos de idade):

A dose recomendada é de 200 mg (um comprimido) administrada duas vezes por dia (de 12 em 12 horas) durante 10 dias.

Populações especiais

Compromisso renal

Não se considera necessário o ajuste da dose. Uma vez que os dados clínicos disponíveis nesta população são limitados, DIFICLIR deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso renal grave (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Não se considera necessário o ajuste da dose. Uma vez que os dados clínicos disponíveis nesta população são limitados, DIFICLIR deve ser utilizado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado a grave (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia da fidaxomicina em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

DIFICLIR destina-se a utilização por via oral.

DIFICLIR pode ser tomado com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foram notificadas reações de hipersensibilidade incluindo angiedema grave (ver secção 4.8). Se ocorrer uma reação alérgica grave durante o tratamento com o DIFICLIR, o medicamento deve ser descontinuado e devem ser tomadas medidas apropriadas.

Alguns doentes com reações de hipersensibilidade notificaram uma história de alergia com macrólidos. A fidaxomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com alergia a macrólidos.

Uma vez que os dados clínicos são limitados, a fidaxomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso renal grave ou compromisso hepático moderado a grave (ver secção 5.2).

Uma vez que os dados clínicos são limitados, a fidaxomicina deve ser utilizada com precaução em doentes com colite pseudomembranosa, ICD fulminante ou que constitua perigo de vida.

Não é recomendada a administração concomitante de inibidores potentes da glicoproteína-P tais como, ciclosporina, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona e amiodarona (ver secções 4.5 e 5.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito do inibidor da gp-P na fidaxomicina

A fidaxomicina é um substrato da gp-P. A coadministração de doses únicas do inibidor da gp-P ciclosporina A e fidaxomicina em voluntários saudáveis resultou num aumento de 4 e 2 vezes na C_{max} e na AUC da fidaxomicina, respetivamente, e num aumento de 9,5 e 4 vezes na C_{max} e na AUC, respetivamente, do metabolito ativo principal OP-1118. Como a relevância clínica deste aumento da exposição não é clara, não é recomendada a administração concomitante de inibidores potentes da gp-P, tais como a ciclosporina, cetoconazol, eritromicina, claritromicina, verapamilo, dronedarona e amiodarona (ver secção 4.4 e 5.2).

Efeito da fidaxomicina nos substratos da gp-P

A fidaxomicina pode ser um inibidor ligeiro a moderado da gp-P intestinal.

Fidaxomicina (200 mg duas vezes por dia) teve um efeito ligeiro e clinicamente irrelevante na exposição da digoxina. No entanto, não se pode excluir um efeito maior nos substratos da gp-P com uma biodisponibilidade mais baixa e mais sensível à inibição da gp-P intestinal, tal como o dabigatranato etexilato.

Efeito da fidaxomicina nos outros transportadores

A fidaxomicina não tem um efeito clinicamente significativo na exposição da rosuvastatina, um substrato para os transportadores OATP2B1 e BCRP. A coadministração de 200 mg de fidaxomicina, duas vezes ao dia com uma dose única de 10 mg de rosuvastatina em pessoas saudáveis não afetou de forma clinicamente significativa a AUC_{inf} da rosuvastatina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de fidaxomicina em mulheres grávidas é inexistente. Os estudos em animais não indicaram efeitos nefastos diretos ou indiretos, no que respeita à toxicidade reprodutiva. Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de DIFICLIR durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se a fidaxomicina e os seus metabolitos são excretados no leite humano. Apesar de não serem esperados quaisquer efeitos sobre os recém-nascidos/lactentes amamentados, porque a exposição sistémica da mulher a amamentar à fidaxomicina é baixa, não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com DIFICLIR, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

A fidaxomicina não teve efeitos na fertilidade quando avaliada em ratos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de DIFICLIR sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são vômitos, náuseas e obstipação.

Resumo tabelado das reações adversas

A tabela 1 apresenta as reações adversas, por classes de sistemas de órgãos, associadas à administração de fidaxomicina duas vezes por dia no tratamento de infeções por *C. difficile*, notificadas em pelo menos dois doentes.

A frequência das reações adversas é definida da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$); muito raras ($< 1/10\ 000$), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1: Resumo das reações adversas por classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Frequentes	Pouco frequentes	Frequência desconhecida
Doenças do sistema imunitário		Erupção cutânea, prurido	Reações de hipersensibilidade (angioedema, dispneia)
Doenças do metabolismo e da nutrição		diminuição do apetite	
Doenças do sistema nervoso		tonturas, cefaleias, disgeusia	
Doenças gastrointestinais	vômitos, náuseas, obstipação	distensão abdominal, flatulência, boca seca	
Afeções hepatobiliares		aumento da alanina aminotransferase	

Descrição de reações adversas selecionadas

Reações graves de hipersensibilidade como angiedema e dispneia, foram notificadas no período pós-comercialização (ver secção 4.3 e 4.4).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas, após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não foram notificadas reações adversas de sobredosagem aguda durante os estudos clínicos ou dados pós-comercialização. No entanto, o potencial de reações adversas não pode ser descartado e são recomendadas medidas gerais de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antidiarreico, agentes anti-inflamatórios/anti-infeciosos intestinais, antibióticos,
Código ATC: A07AA12

Mecanismo de ação

A fidaxomicina é um antibiótico que pertence à classe macrocíclica de antibacterianos.

A fidaxomicina é bactericida e inibe a síntese de ARN pela ARN-polimerase bacteriana. Interfere com uma região da ARN-polimerase distinta da região na qual atuam as rifamicinas. A inibição da ARN-polimerase Clostridial ocorre com concentrações 20 vezes inferiores que as utilizadas para a enzima da *E. coli* (1 μM versus 20 μM), explicando em parte a especificidade significativa da atividade da fidaxomicina. A fidaxomicina demonstrou inibir a esporulação *in vitro* do *C. difficile*.

Relação farmacocinética/farmacodinâmica (FC/FD)

A fidaxomicina é um fármaco que atua localmente. Sendo um agente tópico, a relação farmacocinética/farmacodinâmica não pode ser estabelecida; no entanto, dados *in vitro* demonstram que a fidaxomicina tem uma atividade bactericida dependente do tempo e sugerem que ao longo do tempo a CIM (Concentração Inibitória Mínima) pode ser o parâmetro mais preditivo da eficácia clínica.

Limites (Breakpoints)

A fidaxomicina é um fármaco que atua localmente e que não pode ser utilizado para tratar infeções sistémicas; portanto, não é relevante o estabelecimento de *breakpoints* clínicos. O valor epidemiológico do ponto de corte para a fidaxomicina e *C. difficile*, distinguindo a população do tipo selvagem dos isolados com traços de resistência adquirida, é $\geq 1,0$ mg/L.

Espetro antimicrobiano

A fidaxomicina é um fármaco antimicrobiano com um espectro de ação estreito e com atividade bactericida contra *C. difficile*. A fidaxomicina tem uma CIM₉₀ de 0,25 mg/L *versus* *C. difficile* e o seu metabolito principal, OP-1118, tem uma CIM₉₀ de 8 mg/L. Os organismos Gram-negativos são intrinsecamente não suscetíveis à fidaxomicina.

Efeito na flora intestinal

Estudos demonstraram que o tratamento com fidaxomicina não afetou as concentrações de *Bacteroides* ou de outros componentes principais da microbiota nas fezes de doentes com ICD.

Mecanismo de resistência

Não são conhecidos elementos transferíveis que confirmam resistência à fidaxomicina. Também não foi revelada resistência cruzada com quaisquer outras classes de antibióticos incluindo β-lactâmicos, macrólidos, metronidazol, quinolonas, rifampina e vancomicina. A reduzida suscetibilidade à fidaxomicina está associada a mutações específicas da ARN-polimerase.

Eficácia clínica

Nos ensaios clínicos principais, a taxa de recorrência nos 30 dias a seguir ao tratamento foi avaliada como parâmetro de avaliação secundário. A taxa de recorrência (incluindo recidivas) foi significativamente mais baixa com fidaxomicina (14,1% *versus* 26,0% com um IC 95% de [-16,8%, -6,8%]), no entanto, estes ensaios não foram concebidos de forma prospetiva para provar a prevenção de reinfeção com uma nova estirpe.

Descrição da população de doentes dos ensaios clínicos

Nos dois ensaios clínicos os doentes com ICD, 47,9% (479/999) dos doentes (população por protocolo) tinham ≥ 65 anos de idade e 27,5% (275/999) dos doentes foram tratados com antibióticos concomitantes no período do estudo. Vinte e quatro por cento dos doentes preencheram pelo menos um dos três critérios seguintes na linha de base para a pontuação de gravidade: a temperatura corporal > 38,5° C, contagem de leucócitos > 15.000, ou valor de creatinina ≥1.5 mg/dl. Os doentes com colite fulminante e doentes com múltiplos episódios (definido como mais de um episódio anterior nos últimos 3 meses) de ICD foram excluídos dos estudos.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com fidaxomicina em um ou mais subgrupos da população pediátrica em enterocolite causada por *C. difficile* (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A biodisponibilidade em seres humanos é desconhecida. Em adultos saudáveis, a C_{max} é de aproximadamente 9,88 ng/mL e a AUC_{0-t} é de 69,5 ng-h/mL após a administração de 200 mg de fidaxomicina, com uma T_{max} de 1,75 horas. Em doentes com ICD, a média dos picos de concentração plasmática da fidaxomicina e do seu metabolito principal OP-1118 tendem a ser 2 a 6 vezes superiores aos níveis em adultos saudáveis. Houve acumulação muito limitada de fidaxomicina ou de OP-1118 no plasma, após a administração de 200 mg de fidaxomicina, de 12 em 12 horas, durante 10 dias.

A C_{max} de fidaxomicina e OP-1118 no plasma foram 22% e 33% inferior após uma refeição rica em lípidos *versus* jejum, mas a extensão da exposição (AUC_{0-t}) foi equivalente.

A fidaxomicina e o metabolito OP-1118 são substratos da gp-P.

Estudos *in vitro* demonstraram que a fidaxomicina e o metabolito OP-1118 são inibidores dos transportadores BCRP, MRP2 e OATP2B1, mas não foram identificados como substratos. A

relevância clínica é desconhecida. Em condições de uso clínico, a fidaxomicina não tem efeito clinicamente significativo sobre a exposição de rosuvastatina, um substrato para OATP2B1 e BCRP (ver secção 4.5). A relevância clínica de inibição do MRP2 ainda não é conhecida.

Distribuição

O volume de distribuição em seres humanos é desconhecido, devido à absorção muito limitada da fidaxomicina.

Biotransformação

Não foram realizadas análises extensas dos metabolitos no plasma, devido aos baixos níveis de absorção sistémica da fidaxomicina. Um metabolito principal, OP-1118 é formado através da hidrólise do éster isobutílico. Estudos de metabolismo *in vitro* demonstraram que a formação de OP-1118 não é dependente das enzimas CYP450. Este metabolito também demonstrou atividade antimicrobiana (ver secção 5.1).

A fidaxomicina não induz nem inibe as enzimas CYP450 *in vitro*.

Eliminação

Após uma dose única de 200 mg de fidaxomicina, a maior parte da dose administrada (acima de 92%) foi recuperada nas fezes como fidaxomicina ou como o seu metabolito OP-1118 (66%). As vias principais de eliminação da fidaxomicina sistemicamente disponível não estão caracterizadas. A eliminação através da urina é negligenciável (<1%). Apenas níveis muito baixos de OP-1118 e nenhuma fidaxomicina foram detetáveis na urina de seres humanos. A semivida da fidaxomicina é aproximadamente de 8-10h.

Populações especiais

Idosos

Os níveis plasmáticos parecem ser elevados nos idosos (idade ≥ 65 anos). Os níveis da fidaxomicina e OP-1118 foram aproximadamente 2 vezes mais elevados em doentes com ≥ 65 anos de idade comparativamente com os doentes com < 65 anos de idade. Esta diferença não é considerada clinicamente relevante.

Doença inflamatória intestinal

Dados de um estudo aberto, de braço único em doentes com ICD com doença inflamatória intestinal concomitante (DII) não indicaram diferença significativa nas concentrações plasmáticas de fidaxomicina ou do seu principal metabolito OP-1118 em doentes com DII em comparação com doentes sem DII em outros estudos. Os níveis plasmáticos máximos de fidaxomicina e OP 1118 em doentes com ICD com DII concomitante estavam dentro da faixa de níveis encontrados em doentes com ICD sem DII.

Compromisso hepático

Dados limitados de doentes com antecedentes ativos de cirrose hepática crónica nos estudos de fase III demonstram que os níveis plasmáticos medianos de fidaxomicina e OP-1118 podem ser aproximadamente 2 a 3 vezes superiores, respetivamente, do que nos doentes não-cirróticos.

Compromisso renal

Dados limitados sugerem que não existe uma diferença importante na concentração plasmática da fidaxomicina ou OP-1118 entre os doentes com função renal diminuída (depuração de creatinina < 50 ml/min) e os doentes com função renal normal (depuração de creatinina ≥ 50 ml/min).

Género, peso e raça

Dados limitados sugerem que o sexo, o peso e a raça não têm uma influência considerável na concentração plasmática da fidaxomicina ou OP-1118.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva.

Os parâmetros de reprodução e de fertilidade demonstraram diferenças estatisticamente não significativas em ratos tratados com fidaxomicina em doses até 6,3 mg/kg/dia (via intravenosa).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo dos comprimidos:

Celulose microcristalina
Amido pré-gelatinizado (milho)
Hidroxipropilcelulose
Butil-hidroxitolueno
Carboximetilamido sódico
Estearato de magnésio

Película:

Álcool polivinílico
Dióxido de titânio (E171)
Talco
Polietilenoglicol
Lecitina (soja)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

100 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters de dose unitária de alumínio/alumínio perfurado.

20 x 1 comprimidos revestidos por película em blisters de dose unitária de alumínio/alumínio perfurado.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Astellas Pharma Europe B.V.
Sylviusweg 62
2333 BE Leiden
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/11/733/003-004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 05 de dezembro de 2011

Data da última renovação: 22 de agosto de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

05/2018

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

