

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 comprimidos revestidos por película é indicado para o tratamento de infeções por *Clostridioides difficile* (ICD), também conhecidas como diarreia associada ao *C. difficile* (DACD) em doentes adultos e pediátricos com um peso corporal de, pelo menos, 12,5 kg (ver secção 4.2 e 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

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

DIFICLIR 40 mg/ml granulado para suspensão oral pode ser usado em doentes adultos com dificuldades em engolir comprimidos.

Populações especiais

População idosa

Não se considera necessário o ajuste da dose (ver secção 5.2)

Compromisso renal

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

População pediátrica

A dose recomendada em doentes pediátricos com um peso mínimo de, pelo menos, 12,5 kg é de 200 mg administradas duas vezes por dia (de 12 em 12 horas) durante 10 dias, usando os comprimidos revestidos por película ou o granulado para suspensão oral.

Para os doentes com um peso corporal inferior a 12,5 kg são recomendadas doses inferiores. Consultar o RCM de DIFICLIR 40 mg/ml granulado para suspensão oral.

Modo de administração

DIFICLIR destina-se a utilização por via oral.

Os comprimidos revestidos por película devem ser administrados inteiros com água.

Podem ser tomados 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

Reações de hipersensibilidade

Foram notificadas reações de hipersensibilidade incluindo angiedema grave (ver secção 4.8). Se ocorrer uma reação alérgica grave durante o tratamento com fidaxomicina, 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.

Compromisso renal e hepático

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).

Colite pseudomembranosa, ICD fulminante ou que constitua perigo de vida

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.

Administração concomitante de inibidores potentes da glicoproteína-P

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). Caso a fidaxomicina seja administrada concomitantemente com inibidores potentes da glicoproteína-P, aconselha-se precaução.

População pediátrica

Apenas um doente pediátrico com menos de 6 meses de idade foi exposto à fidaxomicina em ensaios clínicos. Assim, os doentes com menos de 6 meses de idade devem ser tratados com precaução.

Os testes à colonização do *C. difficile* ou de outras toxinas não são recomendados em crianças com idade inferior a 1 ano devido à elevada taxa de colonização assintomática, a menos que surja diarreia grave em crianças com fatores de risco para estase, como a doença de Hirschsprung, atresia anal corrigida cirurgicamente ou outros distúrbios graves da motilidade. Outras etiologias alternativas devem procura-se para comprovar a enterocolite por *C. difficile*.

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 secções 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.

População pediátrica

Os estudos de interação apenas foram realizados em adultos.

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 fidaxomicina 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 fidaxomicina, 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 (1,2%), náuseas (2,7%) e obstipação (1,2%).

Lista tabelada 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: Reações adversas

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 (angiedema, dispneia)
Doenças do metabolismo e da nutrição		diminuição do apetite	
Doenças do sistema nervoso		tonturas, cefaleias, disgeusia	

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Frequentes	Pouco frequentes	Frequência desconhecida
Doenças gastrointestinais	vómitos, náuseas, obstipação	distensão abdominal, flatulência, boca seca	

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).

População pediátrica

A segurança e a eficácia da fidaxomicina foram avaliadas em 136 doentes desde o nascimento até aos 18 anos de idade. Espera-se que a frequência, o tipo e a gravidade das reações adversas em crianças sejam iguais ao observado nos adultos. Para além das reações adversas apresentadas na tabela 1, foram notificados dois casos de urticária.

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.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: 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)
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-infecciosos 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 infecções sistêmicas; 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, rifampicina e vancomicina. A reduzida suscetibilidade à fidaxomicina está associada a mutações específicas da ARN-polimerase.

Eficácia clínica em adultos

Nos ensaios clínicos principais em doentes adultos, 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 em adultos

Nos dois ensaios clínicos principais 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 $> 38,5^{\circ}$ 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 segurança e a eficácia da fidaxomicina em doentes pediátricos desde o nascimento até aos 18 anos de idade foram investigadas num estudo multicêntrico, em ocultação para o investigador, aleatorizado e de grupos paralelos, em que 148 doentes foram aleatoriamente distribuídos para receber fidaxomicina ou vancomicina numa relação 2:1. Um total de 30, 49, 40 e 29 doentes foram aleatorizados para os grupos etários do nascimento até < 2 anos, 2 a < 6 anos, 6 a < 12 anos e 12 a < 18 anos, respetivamente. A resposta clínica confirmada 2 dias após o final do tratamento foi semelhante nos grupos fidaxomicina e vancomicina (77,6% vs 70,5% com uma diferença pontual de 7,5% e um IC de 95% para a diferença de [-7,4%, 23,9%]). A taxa de recorrência nos 30 dias a seguir ao tratamento foi numericamente inferior com a fidaxomicina (11,8% vs 29,0%), mas a diferença na taxa não é estatisticamente significativa (diferença pontual de -15,8% e IC 95% para diferença de [-34,5%, 0,5%]). Ambos os tratamentos apresentaram um perfil de segurança semelhante.

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. 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 detetados 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.

População pediátrica

Após a administração dos comprimidos revestidos por película, os níveis plasmáticos médios (DP) nos doentes pediátricos dos 6 até aos 18 anos foram de 48,53 (69,85) ng/ml e 143,63 (286,31) ng/ml para a fidaxomicina e para o seu principal metabolito OP-1118, respetivamente, 1 a 5 horas após a dose.

Doença inflamatória intestinal

Dados de um estudo aberto, de braço único em doentes adultos 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 do intervalo dos níveis encontrados em doentes com ICD sem DII.

Compromisso hepático

Dados limitados de doentes adultos 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 de doentes adultos 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 género, 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).

Não foi observada toxicidade nos órgãos-alvo em animais jovens, nem foram observados potenciais riscos importantes nos estudos não clínicos que possam ser relevantes para os doentes pediátricos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Núcleo dos comprimidos:

Celulose microcristalina
Amido pré-gelatinizado (milho)
Hidroxipropilcelulose
Butil-hidroxitolueno
Amido glicolato de sódio
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

02/2020

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