

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DIFICLIR 200 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje fidaxomicinum 200 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Tablety ve tvaru tobolky o velikosti 14 mm, bílé až téměř bílé barvy, s vyraženým „FDX“ na jedné straně a „200“ na druhé straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

DIFICLIR ve formě potahovaných tablet je u dospělých a pediatrických pacientů s tělesnou hmotností nejméně 12,5 kg indikován k léčbě infekcí vyvolaných bakterií *Clostridium difficile* (CDI), též známých jako průjem související s *C. difficile* (CDAD) (viz body 4.2 a 5.1).

Je třeba vzít v úvahu oficiální doporučení pro správné užívání antibakteriálních látek.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Dospělí pacienti*

Doporučená dávka je 200 mg (jedna tableta) podaná dvakrát denně (každých 12 hodin) po dobu 10 dní.

DIFICLIR 40 mg/ml granule pro perorální suspenzi lze použít pro dospělé pacienty, kteří mají potíže s polykáním tablet.

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti*

Není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

Není nutná úprava dávky. Z důvodu omezených klinických údajů u této populace má být fidaxomicin užíván s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

##### *Porucha funkce jater*

Není nutná úprava dávky. Z důvodu omezených klinických údajů u této populace má být fidaxomicin užíván s opatrností u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

#### Pediatrická populace

Doporučená dávka pro pediatrické pacienty s tělesnou hmotností alespoň 12,5 kg je 200 mg podávaných dvakrát denně (jednou za 12 hodin) po dobu 10 dní ve formě potahovaných tablet nebo granulí pro perorální suspenzi.

U pacientů s tělesnou hmotností nižší než 12,5 kg je doporučená dávka redukována. Viz souhrn údajů o přípravku pro DIFICLIR 40 mg/ml granule pro perorální suspenzi.

#### Způsob podání

DIFICLIR je určen k perorálnímu podání.  
Potahované tablety se užívají celé, zapíjejí se vodou.  
Lze je užívat spolu s jídlem nebo bez něj.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Hypersenzitivní reakce

Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, včetně závažného angioedému (viz bod 4.8). Pokud se vyskytnou závažné alergické reakce během léčby fidaxomicinem, podávání přípravku má být přerušeno a mají být učiněna příslušná opatření.

Někteří pacienti s hypersenzitivními reakcemi hlásili výskyt alergie na makrolidy v anamnéze. Fidaxomicin má být užíván s opatrností u pacientů se známou alergií na makrolidy.

#### Porucha funkce ledvin a jater

Z důvodu omezených klinických údajů má být fidaxomicin užíván s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

#### Pseudomembranózní kolitida, fulminantní nebo život ohrožující CDI

Z důvodu omezených klinických údajů má být fidaxomicin používán s opatrností u pacientů s pseudomembranózní kolitidou, fulminantní nebo život ohrožující CDI.

#### Současné podávání silných inhibitorů P-glykoproteinu

Nedoporučuje se současné podávání silných inhibitorů P-glykoproteinu, jako jsou cyklosporin, ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, verapamil, dronedaron a amiodaron (viz body 4.5 a 5.2). V případě, že fidaxomicin je podáván současně se silnými inhibitory P-glykoproteinu, je třeba opatrnost.

#### Pediatrická populace

Pouze 1 pediatrický pacient ve věku méně než 6 měsíců užíval fidaxomicin v klinických studiích. Proto pacienti ve věku méně než 6 měsíců mají být léčeni s opatrností.

Z důvodu vysokého výskytu asymptomatické kolonizace se nedoporučuje testovat děti mladší než 1 rok na kolonizaci t bakterií *C. difficile* nebo přítomnost toxinů, pokud není přítomen závažný průjem u dětí s rizikovými faktory stázy, jako Hirsprungova choroba, operovaná anální atrezie nebo závažná porucha motility. Vždy se mají hledat alternativní etiologie a enterokolitida způsobená bakterií *C. difficile* má být prokázána.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Účinek P-gp inhibitorů na fidaxomicin

Fidaxomicin je substrátem P-gp. Souběžné podávání jednotlivých dávek inhibitoru P –gp cyklosporinu A a fidaxomicinu u zdravých dobrovolníků vedlo k 4násobnému zvýšení  $C_{max}$  a 2násobnému zvýšení AUC fidaxomicinu a 9,5násobnému zvýšení  $C_{max}$  a 4násobnému zvýšení AUC hlavního aktivního metabolitu OP-1118. Vzhledem k tomu, že klinický význam tohoto zvýšení expozice je nejasný, nedoporučuje se současné podávání silných inhibitorů P-gp, jako jsou cyklosporin, ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, verapamil, dronedaron a amiodaron (viz body 4.4 a 5.2).

### Účinek fidaxomicinu na substráty P-gp

Fidaxomicin může být mírným až středně silným inhibitorem intestinálního P-gp. Fidaxomicin (200 mg dvakrát denně) měl slabý, ale ne klinicky významný účinek na expozici digoxinu. Ovšem nelze vyloučit větší účinek na substráty P-gp s nižší bioavailabilitou, které jsou citlivější vůči intestinální inhibici P-gp, jako je například dabigatran-etexilát.

### Účinek fidaxomicinu na jiné transportéry

Fidaxomicin nemá klinicky významný účinek na expozici rosuvastatinu, substrátu pro transportéry OATP2B1 a BCRP. Souběžné podávání 200 mg fidaxomicinu dvakrát denně a jedné dávky 10 mg rosuvastatinu zdravým jedincům nemá klinicky významný vliv na  $AUC_{inf}$  rosuvastatinu.

### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o používání fidaxomicinu u těhotných žen. Studie na zvířatech neprokázaly přímé nebo nepřímé škodlivé účinky týkající se reprodukční toxicity. Jako preventivní opatření je vhodnější se vyhnout užívání fidaxomicinu během těhotenství.

### Kojení

Není známo, zda jsou fidaxomicin a jeho metabolity vylučovány do mateřského mléka. I když se žádné účinky na kojené novorozence/kojené děti neočekávají, protože systémová expozice fidaxomicinu je nízká, riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Musí být učiněno rozhodnutí, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit léčbu fidaxomicinem, se zvažováním přínosu kojení pro dítě a přínosu léčby pro ženu.

### Fertilita

Při hodnocení u potkanů neměl fidaxomicin žádné účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

DIFICLIR nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou zvracení (1,2 %), nauzea (2,7 %) a zácpa (1,2%).

### Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

**Tabulka 1** zobrazuje nežádoucí účinky spojené s podáváním fidaxomicinu dvakrát denně při léčbě infekce bakterií *C. difficile*, hlášené nejméně u dvou pacientů a uváděné podle tříd orgánových systémů.

Frekvence nežádoucích účinků je definována následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvencí jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 1: Nežádoucí účinky**

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy imunitního systému		vyrážka, pruritus	hypersenzitivní reakce (angioedém, dyspnoe)
Poruchy metabolismu a výživy		snížená chuť k jídlu	
Poruchy nervového systému		závratě, bolest hlavy, dysgeuzie	
Gastrointestinální poruchy	zvracení, nauzea, zácpa	břišní distenze, flatulence, sucho v ústech	

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Akutní hypersenzitivní reakce, jako jsou angioedém a dyspnoe, byly hlášeny po uvedení na trh (viz body 4.3 a 4.4).

#### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost fidaxomicinu byly hodnoceny u 136 pacientů ve věku od narození do méně než 18 let. Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí jsou očekávány stejně jako u dospělých. Kromě nežádoucích účinků zobrazených v tabulce 1 byly hlášeny dva případy urtikarie.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

V průběhu klinických studií ani z postmarketingových údajů nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky akutního předávkování. Nicméně potenciální nežádoucí účinky není možno vyloučit, a jsou proto doporučována celková podpůrná opatření.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antidiaroeika, střevní protizánětlivá a protinfekční léčiva, antibiotika

ATC kód: A07AA12

### Mechanismus účinku

Fidaxomicin je antibiotikum patřící do třídy makrocyclických antibakteriálních látek.

Fidaxomicin je baktericidní a inhibuje syntézu RNA bakteriální RNA-polymerázou. Interferuje s RNA-polymerázou na odlišném místě než rifamyciny. K inhibici klostridiální RNA-polymerázy dochází při koncentraci 20násobně nižší než u enzymu bakterie *E. coli* (1  $\mu\text{M}$  oproti 20  $\mu\text{M}$ ), což částečně vysvětluje významnou specifitu působení fidaxomicinu. Bylo prokázáno, že fidaxomicin *in vitro* inhibuje tvorbu spór bakterií *C. difficile*.

### Farmakokinetické/farmakodynamické (PK/PD) vztahy

Fidaxomicin je lokálně působící lék. Protože se jedná o lokální lék, nelze stanovit systémové farmakokinetické/farmakodynamické vztahy, avšak *in vitro* údaje ukazují, že fidaxomicin má v závislosti na čase baktericidní účinek a naznačují, že čas, po který je překročena MIC, může být parametrem nejvíce vypovídajícím o klinické účinnosti.

### Hraniční hodnoty

Fidaxomicin je lokálně působící lék, který nelze použít k léčbě systémových infekcí; proto stanovení klinické hraniční hodnoty není relevantní. Epidemiologická hraniční hodnota u fidaxomicinu a *C. difficile*, která rozlišuje populaci divokého typu (wild-type) od izolátů se získanými rysy rezistence, je  $\geq 1,0$  mg/l.

### Antimikrobiální spektrum

Fidaxomicin je antimikrobiální lék s úzkým spektrem a baktericidní aktivitou proti bakteriím *C. difficile*. Fidaxomicin má MIC<sub>90</sub> 0,25 mg/l proti *C. difficile* a jeho hlavní metabolit, OP-1118, má MIC<sub>90</sub> 8 mg/l. Gramnegativní organismy nejsou ze své podstaty citlivé na fidaxomicin.

### Účinek na střevní flóru

Studie prokázaly, že léčba fidaxomicinem neměla vliv na koncentraci *bakteroidů* nebo jiných hlavních složek mikroflóry ve stolici pacientů s CDI.

### Mechanismus rezistence

Nejsou známy žádné přenositelné elementy, které propůjčují rezistenci na fidaxomicin. Rovněž nebyla objevena žádná zkřížená rezistence s jinou třídou antibiotik, včetně beta-laktamů, makrolidů, metronidazolu, chinolonů, rifampicinu a vankomycinu. Se sníženou citlivostí na fidaxomicin jsou spojeny specifické mutace RNA polymerázy.

### Klinická účinnost a bezpečnost

V pivotních klinických studiích byla jako sekundární cílový bod hodnocena míra rekurence do 30 dnů od léčby. Míra rekurence (včetně relapsů) byla významně nižší u fidaxomicinu (14,1% oproti 26,0% s 95% CI (*intervalem spolehlivosti*) [-16,8 % -6,8 %]), avšak tyto studie nebyly prospektivně designovány k průkazu prevence reinfekce novým kmenem.

#### *Popis populace pacientů v klinických studiích*

Ve dvou klinických studiích u pacientů s CDI 47,9 % (479/999) z těchto pacientů (populace podle protokolu) bylo ve věku  $\geq 65$  let a 27,5 % (275/999) pacientů bylo během období studie léčeno současně antibiotiky. Dvacet čtyři procent pacientů v těchto studiích splňovalo na počátku nejméně jedno z následujících tří kritérií hodnocení závažnosti: tělesná teplota  $> 38,5$  °C, počet leukocytů  $>$

15 000, nebo hladina kreatininu  $\geq 1,5$  mg/dl; Pacienti s fulminantní kolitidou a pacienti s více epizodami (definovanými jako více než jedna epizoda za poslední 3 měsíce) CDI byli z těchto studií vyloučeni.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost fidaxomicinu u pediatrických pacientů od narození do věku méně než 18 let byly zkoumány v multicentrické, pro zkoušejícího zaslepené, randomizované studii s paralelní skupinou, kde bylo 148 pacientů randomizováno buď do skupiny s fidaxomicinem nebo vankomycinem v poměru 2:1. Celkem 30, 49, 40 a 29 pacientů bylo randomizováno do věkových skupin od narození do 2 let, 2 až < 6 let, 6 až < 12 let, resp. 12 až < 18 let. Potvrzená klinická odezva 2 dny po ukončení léčby byla obdobná mezi skupinou s fidaxomicinem a vankomycinem (77,6% oproti 70,5% s bodovým rozdílem 7,5% a 95% intervalem spolehlivosti pro rozdíl [-7,4%- 23,9%]). Míra rekurence 30 dní po ukončení léčby byla početně nižší u skupiny s fidaxomicinem (11,8% oproti 29,0%), ale rozdíl není statisticky významný (bodový rozdíl -15,8% a 95% interval spolehlivosti pro rozdíl [-34,5%- 0,5%]). Obě léčby měly podobný bezpečnostní profil.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Biologická dostupnost u člověka není známa. U zdravých dospělých jedinců je  $C_{max}$  přibližně 9,88 ng/ml a  $AUC_{0-t}$  je 69,5 ng-h/ml po podání 200 mg fidaxomicinu, s  $T_{max}$  1,75 hodiny. U pacientů s CDI mají průměrné maximální plazmatické hladiny fidaxomicinu a jeho hlavního metabolitu OP-1118 tendenci být 2 až 6krát vyšší než u zdravých dospělých jedinců. Po podání 200 mg fidaxomicinu každých 12 hodin po dobu 10 dní došlo k velmi omezené akumulaci fidaxomicinu nebo OP-1118 v plazmě.

$C_{max}$  pro fidaxomicin a OP-1118 byly o 22 %, respektive 33 % nižší po podání tučného jídla v porovnání s podáním nalačno, rozsah expozice ( $AUC_{0-t}$ ) byl však ekvivalentní.

Fidaxomicin a metabolit OP-1118 jsou substráty P-gp.

Studie *in vitro* ukázaly, že fidaxomicin a metabolity OP-1118 jsou inhibitory transportérů BCRP, MRP2 a OATP2B1, ale nebyly shledány jako jejich substráty.

V podmínkách klinického užívání nemá fidaxomicin klinicky významný účinek na expozici rosuvastatinu, substrátu pro transportéry OATP2B1 a BCRP (viz bod 4.5). Klinický význam inhibice MRP2 není doposud znám.

### Distribuce

Objem distribuce u člověka není znám, z důvodu velmi omezené absorpce fidaxomicinu.

### Biotransformace

Vzhledem k nízkým hladinám systémové absorpce fidaxomicinu nebyly provedeny žádné rozsáhlé analýzy metabolitů v plazmě. Hlavní metabolit, OP-1118, se tvoří prostřednictvím hydrolyzy isobutyrylesteru. Studie metabolismu *in vitro* ukázaly, že tvorba OP-1118 není závislá na enzymech CYP450. Tento metabolit rovněž vykazuje antimikrobiální účinek (viz bod 5.1).

Fidaxomicin neindikuje ani neinhibuje enzymy CYP450 *in vitro*.

### Eliminace

Po jednorázové dávce 200 mg fidaxomicinu byla většina podané dávky (přes 92 %) objevena ve stolici jako fidaxomicin nebo jeho metabolit OP-1118 (66 %). Hlavní eliminační cesty systémově dostupného fidaxomicinu dosud nebyly popsány. Eliminace močí je zanedbatelná (< 1 %). V lidské moči byly

zaznamenány pouze velmi nízké hladiny OP-1118 a žádný fidaxomicin. Poločas eliminace fidaxomicinu je přibližně 8–10 hod.

### Zvláštní skupiny pacientů

#### *Starší pacienti*

Plazmatické hladiny se zdají být zvýšeny u starších pacientů (věk  $\geq 65$  let). Hladiny fidaxomicinu a OP-1118 byly přibližně 2krát vyšší u pacientů ve věku  $\geq 65$  let v porovnání s pacienty  $< 65$  let. Tento rozdíl není považován za klinicky relevantní.

#### *Pediatrická populace*

Po podání potahovaných tablet byly průměrné (SD) hladiny v plazmě u pediatrických pacientů od 6 do méně než 18 let 48,53 (69,85) ng/ml resp. 143,63 (286,31) pro fidaxomicin resp. jeho hlavní metabolit OP-1118 1 až 5 hodin po podání dávky.

#### *Zánětlivé střevní onemocnění*

Údaje z otevřené jednoramenné studie u dospělých pacientů s CDI s konkomitantním zánětlivým střevním onemocněním (IBD) neukázaly žádný velký rozdíl v plazmatických koncentracích fidaxomicinu ani jeho hlavního metabolitu OP-1118 u pacientů s IBD ve srovnání s pacienty bez IBD v jiných studiích. Maximální výše hladiny fidaxomicinu a OP-1118 v plazmě u pacientů s CDI s konkomitantním IBD byly v rozsahu úrovní zjištěných u pacientů s CDI bez IBD.

#### *Porucha funkce jater*

Omezené údaje u dospělých pacientů anamnézou aktivní chronické cirhózy jater ve studiích fáze 3 ukázaly, že medián plazmatických hodnot fidaxomicinu a OP-1118 mohou být přibližně 2 a 3krát vyšší než u pacientů bez cirhózy.

#### *Porucha funkce ledvin*

Omezené údaje u dospělých pacientů naznačují, že není žádný velký rozdíl v plazmatické koncentraci fidaxomicinu nebo OP-1118 mezi pacienty se sníženou funkcí ledvin (clearance kreatininu  $< 50$  ml/min) a pacienty s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu  $\geq 50$  ml/min).

#### *Pohlaví, tělesná hmotnost a rasa*

Omezené údaje u dospělých pacientů naznačují, že pohlaví, tělesná hmotnost a rasa nemají žádný velký vliv na koncentraci fidaxomicinu nebo OP-1118 v plazmě.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Parametry reprodukce a fertility neprokázaly žádné statisticky významné rozdíly u potkanů léčených fidaxomicinem v dávkách až 6,3 mg/kg/den (intravenózně).

U zvířecích mláďat nebyly pozorovány žádné cílové orgány pro toxicitu a v neklinických studiích nebyla pozorována žádná významná potenciální rizika, která by mohla být relevantní pro pediatrické pacienty.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

Mikrokrytalická celulóza

Předbobtnalý kukuřičný škrob



Hyprolosa  
Butylhydroxytoluen  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Polyvinylalkohol  
Oxid titaničitý (E171)  
Mastek  
Makrogol  
Sójový lecithin

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

100 × 1 potahovaná tableta v jednodávkových Al/Al perforovaných blistrech  
20 × 1 potahovaná tableta v jednodávkových Al/Al perforovaných blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfelden  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/11/733/003-004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 5. prosince 2011  
Datum posledního prodloužení registrace: 22. srpna 2016

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu>.