

**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 je u dospělých indikován k léčbě infekcí vyvolaných bakterií *Clostridium difficile* (CDI), rovněž známých jako průjem související s *C. difficile* (CDAD) (viz bod 5.1).

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

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

*Dospělí a starší pacienti (≥ 65 let věku)*

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

#### Zvláštní populace

*Porucha funkce ledvin*

Úprava dávky není považována za nezbytnou. Z důvodu omezených klinických údajů u této populace má být DIFICLIR používán s opatrností u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

*Porucha funkce jater*

Úprava dávky není považována za nezbytnou. Z důvodu omezených klinických údajů u této populace má být DIFICLIR používán s opatrností u pacientů se středně těžkou až těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.4 a 5.2).

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost fidaxomicinu u dětí ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

#### Způsob podání

DIFICLIR je určen k perorálnímu podání.

DIFICLIR lze 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

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

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

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

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

Nedoporučuje se současné podávání silných inhibitorů P-glykoproteinu, jako je cyklosporin, ketokonazol, erythromycin, klarithromycin, verapamil, dronedaron a amiodaron (viz body 4.5 a 5.2).

### 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 ke 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 je 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 bioavilitou, 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.

### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

#### Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o používání fidaxomicinu u těhotných žen. Studie na zvířatech nenaznačily žádné přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu. Jako preventivní opatření je vhodnější se vyhnout užívání přípravku DIFICLIR během těhotenství.

### Kojení

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

### Fertilita

Při hodnocení u potkanů fidaxomicin neměl 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**

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky jsou zvracení, nauzea a zácpa.

### Souhrnná tabulka nežádoucích účinků

Tabulka 1 zobrazuje nežádoucí účinky spojené s podáváním fidaxomicinu dvakrát denně při léčbě infekce *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: Souhrn nežádoucích účinků léku podle třídy orgánových systémů dle MedDRA**

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy imunitního systému		exantém, svědění	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	
Poruchy jater a žlučových cest		zvýšení hladiny alaninaminotransferázy	

### Popis vybraných nežádoucích účinků

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

### 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 opatření.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

#### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antidiaroeika, střevní protizánětlivá a protiinfekční 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 bakterie *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 působení 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 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 *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 přenosné 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

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s fidaxomicinem u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s enterokolitidou způsobenou bakterií *C. difficile* (viz bod 4.2 pro informace o pediatrickém použití).

## **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 rovnocenný.

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 enzimech 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 populace

#### 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.

#### *Zánětlivé střevní onemocnění*

Údaje z otevřené jednoramenné studie u 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 od pacientů anamnézou aktivní chronické cirhózy jater ve studiích fáze 3 ukázaly, že střední plazmatické hodnoty fidaxomicinu a OP-1118 mohou být přibližně 2 a 3krát vyšší než u pacientů bez cirhózy.

#### *Porucha funkce ledvin*

Omezené údaje 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 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).

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Jádro tablety:

mikrokrytalická celulosa  
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 uchování**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

### **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**

Astellas Pharma Europe B.V.



Sylviusweg 62  
2333 BE Leiden  
Nizozemsko

**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**

05/2018

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

