

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DIFICLIR 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 200 mg Fidaxomicin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Kapselförmige Tabletten mit weißer bis grauweißer Färbung und der Prägung „FDX“ auf der einen und „200“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DIFICLIR ist indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von *Clostridium-difficile*-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung *Clostridium-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD) (siehe Abschnitt 5.1).

Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Menschen (≥ 65 Jahre)

Die empfohlene Dosis beträgt 200 mg (eine Tablette) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Fidaxomicin bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte DIFICLIR bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte DIFICLIR bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung

DIFICLIR ist zur oralen Anwendung bestimmt.

DIFICLIR kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerer Angioödeme berichtet. Wenn eine schwere allergische Reaktion während der Behandlung mit Dificlir auftritt, soll das Arzneimittel abgesetzt und geeignete Maßnahmen sollen ergriffen werden.

Einige Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen berichteten über eine Allergie gegen Makrolide in der Vorgeschichte. Fidaxomicin sollte bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Makrolide mit Vorsicht angewendet werden.

Da nur begrenzte klinische Daten vorliegen, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 5.2).

Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte Fidaxomicin bei Patienten mit pseudomembranöser Kolitis, fulminanter oder lebensbedrohlicher CDI mit Vorsicht angewendet werden.

Es gibt keine Daten zu Patienten mit begleitender chronisch-entzündlicher Darmerkrankung. Aufgrund des Risikos einer verstärkten Resorption und des potentiellen Risikos von systemischen Nebenwirkungen sollte Fidaxomicin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Eine gleichzeitige Gabe von potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron und Amiodaron wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

Beschreibung der Patientenpopulation in klinischen Prüfungen

In den beiden klinischen Prüfungen an Patienten mit CDI waren 47,9 % (479/999) der Patienten (Per-protocol-Kollektiv) ≥ 65 Jahre alt und 27,5 % (275/999) der Patienten wurden während des Untersuchungszeitraums gleichzeitig mit weiteren Antibiotika behandelt. 24 % der Patienten erfüllten in der Ausgangslage mindestens eines der folgenden drei Kriterien zur Bewertung des Schweregrads:

Körpertemperatur > 38,5 °C, Leukozytenzahl > 15.000 oder Kreatininkonzentration ≥ 1,5 mg/dl. Patienten mit fulminanter Kolitis und Patienten mit mehreren CDI-Episoden (definiert als mehr als eine vorangegangene Episode innerhalb der vergangenen 3 Monate) waren von der Teilnahme an den Studien ausgeschlossen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von P-gp-Inhibitoren auf Fidaxomicin

Fidaxomicin ist ein Substrat von P-gp. Die gleichzeitige Gabe einer Einzeldosis des

P-gp-Inhibitors Ciclosporin A zusammen mit einer Einzeldosis von DIFICLIR bei gesunden Probanden resultierte in einem 4- bzw. 2-fachen Anstieg der C_{max} und AUC von Fidaxomicin sowie in einem 9,5- bzw. 4-fachen Anstieg der C_{max} und AUC des aktiven Hauptmetaboliten OP-1118. Da die klinische Relevanz dieser erhöhten Exposition unklar ist, wird eine gleichzeitige Gabe von starken P-gp-Inhibitoren wie Ciclosporin, Ketoconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron und Amiodaron nicht empfohlen.

Einfluss von Fidaxomicin auf P-gp-Substrate

Fidaxomicin ist möglicherweise ein leichter bis moderater Inhibitor von intestinalem P-gp.

DIFICLIR (200 mg zweimal täglich) hatte einen geringen, jedoch klinisch nicht relevanten Einfluss auf die Digoxin-Exposition. Allerdings kann ein stärkerer Effekt auf P-gp-Substrate mit geringerer Bioverfügbarkeit und höherer Sensitivität gegenüber intestinaler P-gp-Inhibition wie Dabigatranetexilat nicht ausgeschlossen werden.

Einfluss von Fidaxomicin auf andere Transporter

Fidaxomicin hat keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Exposition von Rosuvastatin, einem Substrat für die Transporter OATP2B1 und BCRP. Die gleichzeitige Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin zweimal täglich und einer Einzeldosis von 10 mg Rosuvastatin bei gesunden Probanden hatte keine Auswirkung auf die AUC_{inf} von Rosuvastatin. Die C_{max} von Rosuvastatin wurde um ungefähr 17 % erhöht, was darauf hindeutet, dass ein Anstieg der Resorptionsrate nicht ausgeschlossen werden kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Fidaxomicin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von DIFICLIR während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fidaxomicin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Obwohl anzunehmen ist, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, da die systemische Exposition von Fidaxomicin gering ist, kann ein Risiko für das Neugeborene oder den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit DIFICLIR verzichtet werden soll / die Behandlung mit DIFICLIR zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

DIFICLIR™ 200 mg Filmtabletten



Tabelle 1: Überblick über Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse

MedDRA-Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Hautausschlag, Juckreiz	Überempfindlichkeitsreaktionen (Angioödem, Dyspnoe)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitabnahme	
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Geschmacksstörung	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen, Übelkeit, Obstipation	Völlegefühl, Flatulenz, Mundtrockenheit	
Leber- und Gallenerkrankungen		Anstieg der Alaninaminotransferase	

Fertilität

Untersuchungen an Ratten ergaben, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf die Fertilität hat (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

DIFICLIR hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 NebenwirkungenZusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von DIFICLIR basiert auf Daten von 564 Patienten mit CDI, die im Rahmen von Phase-3-Studien mit Fidaxomicin behandelt wurden.

Die häufigsten behandlungsbedingten Nebenwirkungen waren Erbrechen (1,2%), Übelkeit (2,7%) und Obstipation (1,2%).

Zusammenfassung der Nebenwirkungen in Tabellenform

Tabelle 1 enthält die Nebenwirkungen, die unter zweimal täglicher Verabreichung von Fidaxomicin im Rahmen der Behandlung von *C. difficile*-Infektionen auftraten, gemeldet für mindestens zwei Patienten, nach Systemorganklasse.

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen ist wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von akuter Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antinfektiva, Antibiotika, ATC-Code: A07AA12

Wirkmechanismus

Fidaxomicin ist ein Antibiotikum aus der Klasse der Makrozykline.

Fidaxomicin ist bakterizid wirksam und hemmt die RNA-Synthese durch die bakterielle RNA-Polymerase. Es beeinflusst die RNA-Polymerase an anderer Stelle als Rifamycine. Die Hemmung der RNA-Polymerase von Clostridien tritt in einer Konzentration ein, die 20-mal niedriger ist als bei dem entsprechenden Enzym von *E. coli* (1 μM vs. 20 μM). Dies erklärt zum Teil die signifikante Spezifität der Aktivität von Fidaxomicin. Es wurde gezeigt, dass Fidaxomicin die Sporulation von *C. difficile in vitro* hemmt.

PK/PD-Beziehung

Fidaxomicin ist ein lokal wirksames Arzneimittel. Als topisches Arzneimittel kann keine systemische PK/PD-Beziehung bestimmt werden, jedoch zeigen *In-vitro*-Daten, dass Fidaxomicin über eine zeitabhängige bakterizide Aktivität verfügt und dass die Zeit über der MHK der Parameter mit der größtmöglichen Aussagekraft zur klinischen Wirksamkeit ist.

Breakpoint-Werte

Fidaxomicin ist ein topisch wirksames Arzneimittel, das nicht zur Behandlung systemischer Infektionen angewendet werden kann. Daher ist eine Bestimmung von klinischen Breakpoint-Werten nicht relevant. Der epidemiologische Cut-off-Wert für Fidaxomicin und *C. difficile* zur Unterscheidung der Wildtyp-Population von Isolaten mit erworbenen Resistenzeigenschaften liegt bei $\geq 1,0$ mg/l.

Antimikrobielles Wirkspektrum

Fidaxomicin ist ein Antibiotikum mit engem Wirkspektrum und bakterizider Wirkung gegen *C. difficile*. Die MHK₉₀ von Fidaxomicin gegenüber *C. difficile* liegt bei 0,25 mg/l und die MHK₉₀ des Hauptmetaboliten OP-1118 bei 8 mg/l. Gram-negative Erreger sind intrinsisch nicht gegenüber Fidaxomicin empfindlich.

Auswirkungen auf die Darmflora

Studien zeigten, dass die Behandlung mit Fidaxomicin keinen Einfluss auf die *Bacteroides*-Konzentrationen oder andere wich-

tige Komponenten der Mikrobiota im Stuhl von CDI-Patienten hatte.

Resistenzmechanismus

Es sind keine übertragbaren Elemente bekannt, die eine Resistenz gegenüber Fidaxomicin verleihen. Darüber hinaus wurden keinerlei Kreuzresistenzen mit anderen Antibiotikaklassen entdeckt, einschließlich Betalaktame, Makrolide, Metronidazol, Chinolone, Rifampicin und Vancomycin. Spezifische Mutationen der RNA-Polymerase sind mit einer verminderten Empfindlichkeit für Fidaxomicin verbunden.

Klinische Wirksamkeit

In den zulassungsentscheidenden klinischen Studien wurde die Rezidivrate in den 30 Tagen nach der Behandlung als sekundärer Endpunkt untersucht. Die Rezidivrate (einschließlich Rückfälle) war unter Fidaxomicin signifikant geringer (14,1% versus 26,0% mit einem 95%-KI von [-16,8%; -6,8%]); allerdings waren diese Studien nicht prospektiv zum Nachweis der Prävention einer Reinfektion mit einem neuen Stamm angelegt.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat DIFICLIR von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Gruppierungen bei der durch *C. difficile* verursachten Enterokolitis zurückgestellt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

Die Bioverfügbarkeit beim Menschen ist nicht bekannt. Bei gesunden Erwachsenen beträgt die C_{max} nach Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin etwa 9,88 ng/ml und die AUC_{0-t} 69,5 ng × h/ml mit einer T_{max} von 1,75 Stunden. Bei Patienten mit CDI fallen die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin und seinem Hauptmetaboliten OP-1118 tendenziell 2- bis 6-mal höher aus als bei gesunden Erwachsenen. Nach Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin alle 12 Stunden über 10 Tage war eine sehr begrenzte Akkumulation von Fidaxomicin oder OP-1118 im Plasma zu beobachten.

Die C_{max} von Fidaxomicin und OP-1118 im Plasma fiel nach einer fettreichen Mahlzeit um 22% bzw. 33% niedriger aus als im nüchternen Zustand, allerdings war das Ausmaß der Exposition (AUC_{0-t}) äquivalent.

Fidaxomicin und dessen Metabolit OP-1118 sind Substrate von P-gp.

In-vitro-Studien zeigten, dass Fidaxomicin und der Metabolit OP-1118 Inhibitoren, jedoch keine Substrate der Transporter BCP, MRP2 und OATP2B1 sind. Im Rahmen der klinischen Anwendung hat Fidaxomicin keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Exposition von Rosuvastatin, einem Substrat für OATP2B1 und BCP (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Relevanz der Hemmung von MRP2 ist noch nicht bekannt.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen beim Menschen ist aufgrund der sehr begrenzten Resorption von Fidaxomicin nicht bekannt.

Biotransformation

Aufgrund der geringen systemischen Resorption von Fidaxomicin wurden keine ausführlichen Untersuchungen von Metaboliten im Plasma durchgeführt. Ein Hauptmetabolit, OP-1118, wird durch Hydrolyse des Isobutyrylestere gebildet. *In-vitro*-Studien zum Metabolismus zeigten, dass die Bildung von OP-1118 nicht von CYP450-Enzymen abhängig ist. Dieser Metabolit zeigt ebenfalls antibiotische Aktivität (siehe Abschnitt 5.1).

Fidaxomicin bewirkt *in vitro* weder eine Induktion noch eine Inhibition von CYP450-Enzymen.

Elimination

Nach einmaliger Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin wurde der größte Teil der verabreichten Dosis (mehr als 92 %) in Form von Fidaxomicin oder seines Metaboliten OP-1118 (66 %) im Stuhl nachgewiesen. Die Haupteliminationswege für systemisch verfügbares Fidaxomicin sind nicht beschrieben. Die Elimination über den Urin ist zu vernachlässigen (< 1 %). Im menschlichen Urin waren nur sehr geringe Konzentrationen an OP-1118 und kein Fidaxomicin nachweisbar. Die Halbwertszeit von Fidaxomicin beträgt etwa 8–10 h.

Spezielle Patientenpopulationen

Die Plasmaspiegel scheinen bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt) erhöht zu sein. Die Spiegel von Fidaxomicin und OP-1118 lagen bei Patienten ≥ 65 Jahre um das zweifache höher, verglichen mit Patienten < 65 Jahre. Diese Unterschiede werden als nicht klinisch relevant erachtet.

Begrenzte Daten von Patienten mit anamnestisch aktiver chronischer Leberzirrhose im Rahmen der Phase-3-Studien zeigen, dass die Plasmaspiegel von Fidaxomicin und OP-1118 im Vergleich zu nicht-zirrhischen Patienten im Median etwa um das 2- bis 3-fache höher liegen.

Begrenzten Daten zufolge besteht zwischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 50 ml/min) und Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance ≥ 50 ml/min) hinsichtlich der Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin oder OP-1118 kein wesentlicher Unterschied.

Begrenzten Daten zufolge haben Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit auf die Plasmakonzentrationen

von Fidaxomicin oder OP-1118 keinen wesentlichen Einfluss.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität ließen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die Reproduktions- und Fertilitätsparameter von Ratten, die mit Fidaxomicin-Dosen bis zu 6,3 mg/kg/Tag (*i. v.*) behandelt wurden, zeigten keine statistisch signifikanten Abweichungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Vorverkleisterte Stärke
Hydroxypropylcellulose
Butyliertes Hydroxytoluol
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat

Umhüllung:

Polyvinylalkohol
Titandioxid
Talkum
Macrogol
Lecithin (Soja)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30 ml-HDPE-Flaschen mit induktionsversiegeltem kindergesichertem Kappenverschluss aus Polypropylen; 20 Filmtabletten/Flasche.

60 ml-HDPE-Flaschen mit induktionsversiegeltem kindergesichertem Kappenverschluss aus Polypropylen; 60 Filmtabletten/Flasche.

100 × 1 Filmtablette in einzeln perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen (10 Filmtabletten je Blisterkarte; 10 Blisterkarten pro Schachtel).

20 × 1 Filmtablette in einzeln perforierten Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen (10 Filmtabletten je Blisterkarte; 2 Blisterkarten pro Schachtel).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/733/001 – 004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

05/12/2011

10. STAND DER INFORMATION

06/2014

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt