

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız: Bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler / Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DIFICLİR 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 200 mg fidaksomisin içerir.

Yardımcı madde(ler):

Her bir tablet 0,35 mg lesitin (soya) içerir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz-kırık beyazımsı renkte, bir yüzünde "FDX" ve diğer yüzünde "200" baskısı bulunan, 14 mm kapsül şekilli (oval) tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

DIFICLİR, erişkinlerde aynı zamanda *C.difficile* ile ilişkili diyare (CDAD) olarak da bilinen *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı hakkındaki resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Erişkinler ve yaşlılar (≥65 yaş)

Önerilen doz, 10 gün süreyle günde iki defa (her 12 saatte bir) uygulanan 200 mg'dır (bir tablet).

Uygulama şekli:

DIFICLİR, ağız yoluyla uygulamaya yöneliktir.

DIFICLİR, yiyeceklerle veya yiyeceklerden ayrı olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Herhangi bir doz ayarlaması gerekli görülmemektedir. Bu popülasyondaki klinik verilerin sınırlı olması nedeniyle, DIFICLIR ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Herhangi bir doz ayarlaması gerekli görülmemektedir. Bu popülasyondaki klinik verilerin sınırlı olması nedeniyle, DIFICLIR orta şiddette ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Fidaksomisin güvenilirliği ve etkililiği, 18 yaşın altındaki çocuklarda henüz belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda DIFICLIR kullanımı kontrendikedir.

Bu tıbbi ürün soya yağı ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa, bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Şiddetli anjiyoödem de içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). DIFICLIR ile tedavi sırasında şiddetli alerjik bir reaksiyonun ortaya çıkması halinde, tıbbi ürün kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Makrolidlere karşı alerji geçmişi olan bazı hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları raporlanmıştır. Fidaksomisin, bilinen makrolid alerjisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Klinik verilerin sınırlı olması nedeniyle, fidaksomisin ciddi böbrek yetmezliği veya orta şiddette ya da ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Klinik verilerin sınırlı olması nedeniyle, fidaksomisin psödomembranöz kolit, fulminan veya yaşamı tehdit eden CDI (C. difficile enfeksiyonu) hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Siklosporin, ketokonazol, eritromisin, klaritromisin, verapamil, dronedaron ve amiodaron gibi güçlü P-glikoprotein inhibitörleri ile birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

P-gp inhibitörlerinin fidaksomisin üzerindeki etkisi

Fidaksomisin, bir P-gp substratıdır. P-gp inhibitörü siklosporin A'nın tek dozları ve DIFICLIR'in sağlıklı gönüllülerde eşzamanlı uygulaması, fidaksomisin C_{maks} değerinde 4 kat, EAA değerinde ise 2 kat artış ile ve fidaksomisin başlıca aktif metaboliti OP-1118'in C_{maks} değerinde 9,5 kat, EAA değerlerinde ise 4 kat artış ile sonuçlanmıştır. Maruziyetteki bu artışın klinikle ilişkisi bilinmemekle beraber, siklosporin, ketokonazol, eritromisin, klaritromisin, verapamil, dronedoran ve amiodoran gibi güçlü P-glikoprotein inhibitörleri ile birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Fidaksomisin'in P-gp substratları üzerindeki etkisi

Fidaksomisin bağırsak P-gp'inin hafif-orta derecede inhibitörü olabilir.

DIFICLIR'in (günde iki defa 200 mg), digoksin maruziyeti üzerinde küçük, ancak klinik olarak anlamlı olmayan bir etkisi bulunmuştur. Ancak, dabigatran eteksilat gibi düşük biyoyararlanıma sahip ve bağırsak P-gp inhibisyonuna daha hassas olan P-gp substratları üzerine daha büyük bir etki olduğu göz ardı edilemez.

Fidaksomisin'in diğer taşıyıcılar üzerindeki etkisi

Fidaksomisin, OATP2B1 ve BCRP taşıyıcılarının substratı olan rosuvastatin maruziyetine klinik olarak önemli bir etkisi bulunmamaktadır. Sağlıklı gönüllülerde 200 mg fidaksomisin günde iki kere tek doz 10 mg rosuvastatin ile birlikte uygulanmasının rosuvastatinin EAA_{∞} 'ına etkisi bulunmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Fidaksomisin'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesine bağlı doğrudan ya da dolaylı zararlı etki göstermemektedir. Tedbir amaçlı olarak, gebelik sırasında DIFICLIR kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Fidaksomisinin ve metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Fidaksomisine sistemik maruziyetin düşük olması nedeniyle anne sütü ile beslenen yenidoğanlar / bebekler üzerinde herhangi bir etki öngörülmesi de, yeni doğanlara/bebeklere yönelik bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da DIFICLIR tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve tedavinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Fidaksomisinin, sıçanlarda değerlendirildiğinde fertilite üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DIFICLIR'in araç veya makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır veya etkisi ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En yaygın advers reaksiyonlar, kusma, bulantı ve konstipasyon olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde özeti

Tablo 1'de fidaksomisinin *C. difficile* enfeksiyonu tedavisinde günde iki defa uygulaması ile ilişkili bulunan, en az iki hastada rapor edilmiş ve sistem organ sınıfına göre sunulan advers reaksiyonlar gösterilmektedir.

Advers reaksiyonların sıklığı şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), Çok seyrek ($< 1/10.000$), Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplaması içinde advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

MEdDRA sistem organ sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Sıklığı bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları		Ciltte döküntü, kaşıntı	Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anjioödem, dispne)*
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		İştahta azalma	
Sinir sistemi hastalıkları		Baş dönmesi, baş ağrısı, disguzi	
Gastrointestinal hastalıkları	Kusma, bulantı, konstipasyon	Abdominal distansiyon, midede gaz, ağız kuruluğu	
Hepato-bilier hastalıkları		Alanin aminotransferaz artışı	

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

*Pazarlama sonrasında anjioödem ve dispne gibi akut aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalar sırasında veya pazarlama sonrası verilerde akut doz aşımına dair bir advers reaksiyon bildirilmemiştir. Ancak, advers reaksiyonlar için olasılık dışlanamaz ve genel destek önlemleri önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

Antidiyareikler, intestinal antiinflamatuvar/antiinfektif ajanlar, antibiyotikler

ATC kodu: A07AA12

Etki mekanizması

Fidaksomisin, makrosiklik antibakteriyeller sınıfına ait bir antibiyotiktir. Fidaksomisin bakterisidal olup, bakteriyel RNA polimeraz ile RNA sentezini inhibe eder. RNA polimerazı ile rifamisinlerden farklı bir bölgede etkileşir. Klostridiyal RNA polimeraz inhibisyonu, *E. coli* enzimine göre 20 katı daha düşük bir konsantrasyonda oluşur (1 mikromolara karşılık 20 mikromolar), bu da kısmen fidaksomisin aktivitesinin belirgin spesifikliğine açıklama getirmektedir. Fidaksomisin *C. difficile*'nin spor oluşturmasını *in vitro* olarak inhibe ettiği gösterilmiştir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik (FK/FD) ilişkisi

Fidaksomisin lokal olarak etki eden bir ilaçtır. Topikal bir ajan olarak, sistemik FK/FD ilişkileri saptanmamıştır, ancak *in vitro* veriler fidaksomisin bakterisidal aktivitesinin zamana bağımlı olduğunu göstermektedir ve MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) üzerinde kalan süre parametresinin, klinik etkililiğin öngörülmesine en çok yardımcı olan parametre olabileceğini akla getirmektedir.

Kırılma noktası

Fidaksomisin, topikal olarak etki eden bir ilaç olup, sistemik enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılamaz; bu nedenle klinik bir kırılma noktasının belirlenmesi anlamlı değildir. Fidaksomisin ve *C. difficile* için, kazanılmış direnç özellikleri gösteren izolatlardaki yabancı tip popülasyonu ayıran epidemiyolojik eşik değeri ≥ 1 mg/L'dir.

Antimikrobiyal spektrum

Fidaksomisin, *C. difficile*'e karşı bakterisidal aktivite gösteren, dar spektrumlu antimikrobiyal bir ilaçtır. Fidaksomisin *C. difficile*'e karşı MIC₉₀ değeri 0,25 mg/L ve ana metaboliti OP-1118'in ise MIC₉₀ değeri 8 mg/L'dir. Gram negatif organizmalar, intrinsik olarak fidaksomisine duyarlı değildir.

Bağırsak florası üzerine etkiler

Çalışmalar, fidaksomisin tedavisinin CDI hastalarında *Bacteroides* konsantrasyonlarını veya feçeste mikrobiyotanın diğer majör komponentlerini etkilemediğini göstermiştir.

Direnç mekanizması

Fidaksomisine karşı direnç kazandırdığı bilinen aktarılabılır herhangi bir unsur bulunmamaktadır. Aynı zamanda β -laktamlar, makrolidler, metronidazol, kinolonlar, rifampin ve vankomisini de içeren diğer herhangi bir antibiyotik sınıfıyla keşfedilmiş çapraz direnç yoktur. RNA polimerazdaki spesifik mutasyonlar, fidaksomisine karşı azalmış duyarlılık ile ilişkilidir.

Klinik etkililik

Pivot klinik çalışmalarda, tedaviyi izleyen 30 gün içerisindeki rekürens oranı, ikincil sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. Rekürens oranı (relapslar da dahil olmak üzere) fidaksomisin

ile anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%14,1'e karşı %26; %95 GA [%-16,8, %-6,8]), ancak bu çalışmalar, enfeksiyonun yeni bir suşla tekrarına karşı koruma sağladığının kanıtlanması için prospektif olarak dizayn edilmemiştir.

Klinik çalışmalarda hasta popülasyonunun tanımı

CDI hastalarıyla yapılan iki klinik çalışmada, hastaların %47,9'u (479/999) (protokole uygun popülasyon) ≥ 65 yaşındaydı ve hastaların %27,5'i (275/999) çalışma periyodu sırasında eşzamanlı antibiyotiklerle tedavi edildi. Hastaların %24'ü, başlangıçtaki hastalık şiddeti açısından aşağıda verilen üç kriterden en az birini karşılamıştır: vücut sıcaklığı $>38,5^{\circ}\text{C}$, lökosit sayısı >15.000 veya kreatinin değeri $\geq 1,5$ mg/dL. Fulminan kolitli hastalar ve birden fazla CDI epizodunun görüldüğü hastalar (önceki 3 ay içerisinde birden daha fazla önceki epizot geçirilmesi şeklinde tanımlandı) çalışmaya dahil edilmemiştir.

Periyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, *C. difficile*'nin neden olduğu enterokoliti bulunan pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda fidaksomisin ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgilendirme için bkz. 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsanlardaki biyoyararlanımı bilinmemektedir. Sağlıklı erişkinlerde, 200 mg fidaksomisin uygulamasını takiben C_{maks} yaklaşık 9,88 ng/ml ve AUC_{0-t} 69,5 ng•saat/ml olup, T_{maks} 1,75 saattir. CDI hastalarında, fidaksomisin ve ana metaboliti OP-1118'in ortalama doruk plazma seviyeleri, sağlıklı yetişkinlerden 2 ila 6 kat daha fazla olma eğilimindedir. 10 gün süreyle her 12 saatte bir, 200 mg fidaksomisin uygulamasını takiben plazmadaki fidaksomisin ve OP-1118 birikimi oldukça sınırlı bulunmuştur.

Plazmadaki fidaksomisin ve OP-1118 C_{maks} değerleri, yağ içeriği yüksek bir öğün sonrasında %22, açlıkta ise %33 daha düşük bulunmuştur, ancak maruz kalınan miktar (AUC_{0-t}) eşdeğer olmuştur.

Fidaksomisin ve metaboliti OP-1118, P-gp'in substratlarıdır.

In vitro çalışmalarda, fidaksomisin ve metaboliti OP-1118'in BCRP, MRP2 ve OATP2B1 taşıyıcılarının inhibitörleri olduğunu gösterilmiş, ancak substratları oldukları bulunmamıştır. Klinik kullanım koşulları altında fidaksomisin'in, OATP2B1 ve BCRP taşıyıcıları için bir substrat olan rosuvastatin maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur (bkz. Bölüm 4.5). MRP2 inhibisyonunun klinik anlamı halihazırda bilinmemektedir.

Dağılım:

Fidaksomisin'in emiliminin çok sınırlı olması nedeniyle, insanlardaki dağılıma hacmi bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

Fidaksomisinin sistemik absorpsiyonunun düşük seviyelerde olması nedeniyle, plazmadaki metabolitlere ilişkin kapsamlı herhangi bir analiz yapılmamıştır. Ana metaboliti OP-1118, izobütiril esterin hidroliziyle oluşur. *In vitro* metabolizma çalışmaları, OP-1118 oluşumunun CYP450 enzimlerine bağımlı olmadığını göstermiştir. Bu metabolit aynı zamanda antimikrobiyal etkililik gösterir (bkz. bölüm 5.1).

Fidaksomisin CYP450 enzimlerini *in vitro* indüklemeyi ya da inhibe etmez.

Eliminasyon:

Tek doz 200 mg fidaksomisin uygulamasını takiben, uygulanan dozun büyük bölümü (%92'nin üzerinde) feçeste fidaksomisin veya metaboliti OP-1118 (%66) olarak bulunmuştur. Sistemik olarak mevcut fidaksomisinin ana atılım yolları karakterize edilmemiştir. İdrarla atılımı ihmal edilebilir düzeydedir (<%1). İnsan idrarında OP-1118'in yalnızca çok düşük seviyeleri tespit edilirken, fidaksomisin hiç saptanmamıştır. Fidaksomisinin yarılanma ömrü yaklaşık 8-10 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı Hastalar:

Plazma seviyelerinin yaşlılarda yükseldiği görülmektedir (yaş \geq 65). Fidaksomisin ve OP-1118 seviyeleri, \geq 65 yaş hastalarda, < 65 yaş hastalar ile karşılaştırıldığında yaklaşık 2 kat daha yüksek bulunmuştur. Bu farkın klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

Inflamatuvar bağırsak hastalığı:

Açık etiketli, tek kollu bir çalışmadan elde edilen veriler doğrultusunda, eşlik eden inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan CDI hastalarında İBH'si olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, fidaksomisin veya ana metaboliti OP-1118'in plazma konsantrasyonlarında önemli bir farklılık bulunmamıştır.

Eşlik eden İBH'si olan CDI hastalarında maksimum fidaxomicin ve OP-1118 plazma seviyeleri, İBH'si olmayan CDI hastalarında tespit edilen düzeylerde bulunmuştur.

Karaciğer yetmezliği:

Faz 3 çalışmalarında aktif kronik hepatik siroz öyküsü bulunan hastalardaki sınırlı veriler, sirozu olmayan hastalarda görülen seviyelere kıyasla fidaksomisinin ve OP-1118'in medyan plazma seviyelerinin yaklaşık 2-3 kat daha yüksek olabileceğini göstermiştir.

Böbrek yetmezliği:

Sınırlı veriler, fidaksomisin veya OP-1118 plazma konsantrasyonları bakımından böbrek fonksiyonu azalmış hastalar (kreatinin klirensi < 50 ml/dak) ve böbrek fonksiyonu normal hastalar (kreatinin klirensi ≥ 50 ml/dak) arasında majör herhangi bir fark olmadığını öne sürmektedir.

Cinsiyet, ağırlık ve ırk:

Sınırlı veriler, cinsiyet, ağırlık ve ırk faktörlerinin fidaksomisin veya OP-1118 plazma konsantrasyonları üzerinde hiçbir majör etkisinin olmadığını ortaya koymaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik dışı veriler, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksosite ve üreme toksisitesi üzerine yapılan konvansiyonel çalışmalara dayanarak, insanlara yönelik hiçbir özel tehlike ortaya koymamıştır.

Üreme ve fertilitate parametreleri, intravenöz fidaksomisin ile 6,3 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda fidaksomisin ile tedavi edilen sıçanlarda, istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık olmadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet:

Mikrokristalin selüloz
Prejelatinize nişasta (mısır)
Hidroksipropil selüloz
Bütillenmiş hidroksitoluen
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat

Film Kaplama:

Polivinil alkol
Titanyum dioksit (E171)
Talk
Polietilen glikol
Lesitin (Soya)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 Ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu folyo blisterlerde 20 x 1 film kaplı tablet (her bir blisterde 10 film kaplı tablet; karton başına 2 blister).

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

EİP Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.
Büyükdere Caddesi Ali Kaya Sokak No:5
34394 Levent/Şişli, İstanbul
Tel: 0 212 350 80 00
Faks: 0 212 350 84 64

8. RUHSAT NUMARASI

2021/228

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.08.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

13.08.2021