

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

DIFICLIR 200 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 200 mg fidaxomicine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Capsulevormige tabletten van 14 mm, wit tot gebroken wit van kleur, één zijde is gemarkeerd met “FDX” en de andere zijde met “200”.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

DIFICLIR is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van *Clostridium difficile*-infecties (CDI), ook wel *C. difficile*-geassocieerde diarree (CDAD) genoemd (zie rubriek 5.1).

Er dient rekening gehouden te worden met officiële richtlijnen betreffende het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen en ouderen (≥ 65 jaar)

De aanbevolen dosering is 200 mg (één tablet) tweemaal daags (om de 12 uur) gedurende 10 dagen.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosis wordt niet noodzakelijk geacht. Vanwege beperkte klinische gegevens in deze populatie moet DIFICLIR met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Aanpassing van de dosis wordt niet noodzakelijk geacht. Vanwege beperkte klinische gegevens in deze populatie moet DIFICLIR met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van fidaxomicine bij kinderen onder de leeftijd van 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

DIFICLIR is bedoeld voor oraal gebruik.

DIFICLIR kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties waaronder ernstige angio-oedeem zijn gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Indien er een ernstige allergische reactie optreedt tijdens een behandeling met DIFICLIR dient het gebruik van het geneesmiddel te worden gestaakt en passende maatregelen te worden genomen. Sommige patiënten met overgevoeligheidsreacties hebben een voorgeschiedenis van allergie voor macroliden gemeld. Fidaxomicine dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een bekende macrolidenallergie.

Vanwege beperkte klinische gegevens moet fidaxomicine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met ernstig verminderde nierfunctie of matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 5.2).

Vanwege beperkte klinische gegevens moet fidaxomicine met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met pseudomembraneuze colitis, een fulminante of levensbedreigende CDI.

Gelijktijdige toediening van potente P-glycoproteïne-remmers waaronder ciclosporine, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, verapamil, dronedarone en amiodaron wordt niet aanbevolen (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van P-gp-remmers op fidaxomicine

Fidaxomicine is een substraat van P-gp. Gelijktijdige toediening van enkelvoudige doses van de P-gp-remmer ciclosporine A en fidaxomicine in gezonde vrijwilligers, resulteerde in een 4- en 2-voudige toename in respectievelijk de C_{max} en AUC van fidaxomicine en in een 9,5- en 4-voudige toename in respectievelijk de C_{max} en AUC van de belangrijkste actieve metaboliet OP-1118. Omdat de klinische relevantie van deze toename in blootstelling niet duidelijk is, wordt gelijktijdige toediening van potente P-gp-remmers, zoals ciclosporine, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, verapamil, dronedarone en amiodaron niet aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Effect van fidaxomicine op P-gp-substraten

Fidaxomicine is mogelijk een milde tot matige remmer van intestinaal P-gp. Fidaxomicine (200 mg tweemaal daags) had een klein maar niet klinisch relevant effect op digoxineblootstelling. Een groter effect op P-gp-substraten met lagere biologische beschikbaarheid welke meer gevoelig zijn voor remming van intestinaal P-gp, zoals dabigatranetexilaat kan echter niet worden uitgesloten.

Effect van fidaxomicine op andere transporters

Fidaxomicine heeft geen klinisch significant effect op de blootstelling van rosuvastatine, een substraat van de transporters OATP2B1 en BCRP. Gelijktijdige toediening van 200 mg fidaxomicine tweemaal daags met een enkelvoudige dosis van 10 mg rosuvastatine aan gezonde vrijwilligers had geen klinisch significant effect op de AUC_{inf} van rosuvastatine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van fidaxomicine bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van DIFICLIR te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of fidaxomicine en/of haar metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Ondanks dat er geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen worden verwacht, omdat de systemische blootstelling aan fidaxomicine laag is, kan een risico voor de pasgeborenen/zuigelingen niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met DIFICLIR moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Bij onderzoek bij ratten had fidaxomicine geen effect op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

DIFICLIR heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen zijn braken, misselijkheid en obstipatie.

Samenvattingstabel van bijwerkingen

Tabel 1 toont bijwerkingen geassocieerd met een tweemaal daagse toediening van fidaxomicine bij de behandeling van *C. difficile*-infectie, die zijn gemeld bij tenminste twee patiënten, volgens de systeem/orgaanklasse.

De frequentie van bijwerkingen wordt als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), onbekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Samenvatting van bijwerkingen volgens de MedDRA-systeem/orgaanklasse

| MedDRA-systeem/orgaanklasse | Vaak | Soms | Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |
|--|-----------------------------------|--|--|
| Immuunsysteemaandoeningen | | huiduitslag, pruritus | Overgevoeligheidsreacties (angio-oedeem, dyspneu) |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | | verminderde eetlust | |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | | duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie | |
| Maagdarmsstelsel-aandoeningen | misselijkheid, braken, obstipatie | opgezetten buik, flatulentie, droge mond | |
| Lever- en galaandoeningen | | verhoogd alanine-aminotransferase | |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Acute overgevoeligheidsreacties, zoals angio-oedeem en kortademigheid, zijn gemeld tijdens postmarketing (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Tijdens klinische studies of uit postmarketing-gegevens zijn geen bijwerkingen bij acute overdosering gemeld. Echter, de kans op bijwerkingen kan niet worden uitgesloten en algemene ondersteunende maatregelen worden aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Anti-diarreemiddelen, intestinale anti-inflammatoire/anti-infectiemiddelen, antibiotica, ATC-code: A07AA12

Werkingsmechanisme

Fidaxomicine is een antibioticum behorend tot de macrocyclische klasse van antibacteriële middelen. Fidaxomicine is bactericide en remt de RNA-synthese door bacteriële RNA-polymerase. Fidaxomicine interfereert met het RNA-polymerase op een andere plaats dan rifamycinen. Remming van het RNA-polymerase van *Clostridium difficile* vindt plaats bij een 20 maal lagere concentratie dan die voor het enzym van *E. coli* (1 µM vs. 20 µM). Dit verklaart deels de significante werkingspecificiteit van fidaxomicine. Het is *in vitro* aangetoond dat fidaxomicine de sporenvorming van *C. difficile* remt.

Farmacokinetische/farmacodynamische (FK/FD) relatie

Fidaxomicine is een lokaal werkend geneesmiddel. Omdat het een topisch geneesmiddel is, kunnen systemische FK/FD-relaties niet worden vastgesteld. *In vitro* gegevens tonen echter aan dat fidaxomicine een tijdsafhankelijke bactericide werking heeft en deze gegevens suggereren dat tijd over MIC de meest voorspellende parameter voor klinische werkzaamheid is.

Breekpunten

Fidaxomicine is een geneesmiddel met topische werkzaamheid, dat niet kan worden gebruikt voor de behandeling van systemische infecties. Om die reden is de bepaling van een klinisch breekpunt niet relevant. De epidemiologische cut-off waarde voor fidaxomicine en *C. difficile*, waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen de wild-type populatie en isolaten met verworven resistentie-eigenschappen, is $\geq 1,0$ mg/l.

Antimicrobieel spectrum

Fidaxomicine is een smalspectrum antibioticum met bactericide werking tegen *C. difficile*. Fidaxomicine heeft een MIC₉₀ van 0,25 mg/l voor *C. difficile* en de belangrijkste metaboliet ervan, OP-1118, heeft een MIC₉₀ van 8 mg/l. Gramnegatieve micro-organismen zijn intrinsiek ongevoelig voor fidaxomicine.

Effect op de darmflora

Uit onderzoeken is gebleken dat behandeling met fidaxomicine geen invloed had op *Bacteroides*-concentraties of andere belangrijke componenten van de microbiota in de feces van CDI-patiënten.

Resistentiemechanisme

Er zijn geen bekende overdraagbare elementen die resistentie voor fidaxomicine induceren. Ook is er geen kruisresistentie ontdekt met andere klassen antibiotica, waaronder bètalactamantibiotica,

macroliden, metronidazol, chinolonen, rifampine en vancomycine. Specifieke mutaties in RNA-polymerase zijn in verband gebracht met een verminderde gevoeligheid voor fidaxomicine.

Klinische werkzaamheid

In de klinische registratiestudies werd het percentage recidieven in de 30 dagen na behandeling beoordeeld als secundair eindpunt. Het percentage recidieven (inclusief relapsen) was significant lager met fidaxomicine (14,1% versus 26,0% met een 95% betrouwbaarheidsinterval van [-16,8%, -6,8%]). Deze studies waren echter niet prospectief opgezet om preventie van re-infectie met een nieuwe stam te bewijzen.

Beschrijving van de patiëntenpopulatie in klinische studies

In de twee klinische studies met patiënten met CDI was 47,9% (479/999) van de patiënten (per protocol populatie) \geq 65 jaar oud en 27,5% (275/999) van de patiënten werd gelijktijdig behandeld met antibiotica tijdens de studieperiode. Vierentwintig procent van de patiënten voldeed bij baseline aan ten minste één van de volgende drie criteria voor een ernstige CDI: lichaamstemperatuur $>$ 38,5°C, leukocytentelling $>$ 15.000 of creatinewaarden \geq 1,5 mg/dl. Patiënten met fulminante colitis en patiënten met meerdere CDI-episodes (gedefinieerd als meer dan één eerdere episode binnen de afgelopen 3 maanden) werden uitgesloten van de studies.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met fidaxomicine in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met enterocolitis veroorzaakt door *C. difficile* (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De biologische beschikbaarheid bij mensen is onbekend. Bij gezonde volwassenen is de C_{max} ongeveer 9,88 ng/ml en de AUC_{0-t} 69,5 ng-uur/ml na toediening van 200 mg fidaxomicine met een T_{max} van 1,75 uur.

Bij CDI-patiënten zijn de gemiddelde piekplasmaconcentraties van fidaxomicine en haar belangrijkste metaboliet OP-1118 doorgaans 2- tot 6- maal hoger dan bij gezonde volwassenen. Er was een zeer beperkte accumulatie van fidaxomicine of OP-1118 in het plasma na toediening van 200 mg fidaxomicine om de 12 uur gedurende 10 dagen.

De C_{max} van fidaxomicine en OP-1118 in het plasma was 22% en 33% lager na een maaltijd met een hoog vetgehalte dan bij vasten, maar de mate van blootstelling (AUC_{0-t}) was gelijkwaardig.

Fidaxomicine en de metaboliet OP-1118 zijn substraten van P-gp.

In-vitro-studies hebben laten zien dat fidaxomicine en de metaboliet OP-1118 geen substraten, maar remmers van de transporters BCRP, MRP2 en OATP2B1 zijn. In het klinisch gebruik heeft fidaxomicine geen relevant effect op de blootstelling van rosuvastatine, een substraat voor OATP2B1 en BCRP (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van MRP2 remming is nog niet bekend.

Distributie

Het volume van distributie in mensen is onbekend, vanwege de zeer beperkte absorptie van fidaxomicine.

Biotransformatie

Er is geen uitgebreide analyse van metabolieten in het plasma uitgevoerd vanwege de lage niveaus van systemische absorptie van fidaxomicine. Een belangrijke metaboliet, OP-1118, wordt gevormd door hydrolyse van de isobutyrylester. Uit *in-vitro* metabolismestudies bleek dat de vorming van OP-1118 niet afhankelijk is van CYP450-enzymen. Deze metaboliet vertoont eveneens antimicrobiële activiteit (zie rubriek 5.1).

Fidaxomicine induceert noch inhibeert CYP450-enzymen *in vitro*.

Eliminatie

Na toediening van een enkelvoudige dosis fidaxomicine van 200 mg werd het merendeel van de toegediende dosis (meer dan 92%) teruggewonnen uit de ontlasting als fidaxomicine of haar metaboliet OP-1118 (66%). De voornaamste eliminatieroute van systemisch beschikbare fidaxomicine is niet gekarakteriseerd. Eliminatie via de urine is verwaarloosbaar (< 1%). Bij de mens werd OP-1118 slechts in zeer lage concentraties in de urine aangetroffen; fidaxomicine werd niet aangetroffen in de urine. De halfwaardetijd van fidaxomicine bedraagt circa 8-10 uur.

Speciale populaties

Ouderen

Plasmaspiegels lijken verhoogd te zijn bij ouderen (leeftijd \geq 65 jaar). Fidaxomicine- en OP-1118-concentraties waren ongeveer 2 keer hoger bij patiënten \geq 65 jaar in vergelijking met patiënten < 65 jaar. Dit verschil wordt niet klinisch relevant geacht.

Inflammatoire darmziekte

Gegevens uit een open-label, eenarmig onderzoek bij CDI-patiënten met een gelijktijdige inflammatoire darmziekte (*inflammatory bowel disease* of IBD) toonden aan dat er geen groot verschil is in de plasmaconcentraties van fidaxomicine of de belangrijkste metaboliet OP-1118 bij patiënten met IBD in vergelijking met patiënten zonder IBD in andere studies. De maximale plasmaspiegels van fidaxomicine en OP-1118 bij CDI-patiënten met een gelijktijdige IBD lagen binnen het bereik van spiegels die werden gezien bij CDI-patiënten zonder IBD.

Verminderde leverfunctie

Beperkte gegevens van patiënten uit de fase 3-studies met een medische voorgeschiedenis van chronische levercirrose toonden aan dat de mediane plasmaspiegels van fidaxomicine en OP-1118 respectievelijk ongeveer 2- en 3-voudig verhoogd kunnen zijn ten opzichte van niet-cirrotische patiënten.

Verminderde nierfunctie

Beperkte gegevens duiden niet op een groot verschil in plasmaconcentratie van fidaxomicine of OP-1118 tussen patiënten met verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 50 ml/min) en patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring \geq 50 ml/min).

Geslacht, gewicht en etnische afkomst

Beperkte gegevens wijzen er niet op dat het geslacht, het gewicht of de etnische afkomst een grote invloed hebben op de plasmaconcentratie van fidaxomicine of OP-1118.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Reproductie- en vruchtbaarheidsparameters toonden geen statistisch significante verschillen bij ratten die behandeld werden met doses fidaxomicine tot 6,3 mg/kg/dag (intraveneus).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose
Gepregelatiniseerd zetmeel (maïs)
Hydroxypropylcellulose
Gebutyleerd hydroxytolueen
Natriumzetmeelglycolaat
Magnesiumstearaat

Omhulling:

Polyvinylalcohol
Titaniumdioxide (E171)
Talk
Polyethyleenglycol
Lecithine (soja)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

100 x 1 filmomhulde tablet in geperforeerde alu/alu-eenheidsblisterverpakkingen.
20 x 1 filmomhulde tablet in geperforeerde alu/alu-eenheidsblisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/11/733/003-004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 05 december 2011

Datum van laatste verlenging: 22 augustus 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

17 mei 2018

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelenbureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.