

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DIFICLIR 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nach Rekonstitution mit Wasser enthält jeder ml der Suspension zum Einnehmen 40 mg Fidaxomicin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißes bis gelblich-weißes Granulat.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

DIFICLIR Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wird angewendet zur Behandlung von *Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhö (CDAD), bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierungErwachseneStandard-Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 200 mg (5 ml) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage (siehe Abschnitt 5.1).

Verlängerte gepulste Dosierung

Fidaxomicin 40 mg/ml Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (5 ml), zweimal täglich einnehmen an den Tagen 1–5 (keine Einnahme der Suspension an Tag 6), dann jeden zweiten Tag einmal täglich an den Tagen 7–25 (siehe Abschnitt 5.1).

Wenn eine Einnahme vergessen wurde, sollte die vergessene Dosierung so bald wie möglich eingenommen werden, oder, wenn es fast Zeit für die nächste Einnahme ist, sollte die vergessene Dosierung gar nicht mehr eingenommen werden.

Besondere PatientengruppenEingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion

mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Für die geeignete Dosierung bei Kindern und Jugendlichen können DIFICLIR Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder DIFICLIR Filmtabletten angewendet werden.

Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche mit einem Körpergewicht von mindestens 12,5 kg beträgt 200 mg (5 ml Suspension zum Einnehmen) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage.

Die empfohlene, zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) über 10 Tage anzuwendende Dosis der Suspension zum Einnehmen für Kinder und Jugendliche, bezogen auf das Körpergewicht, ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Siehe Tabelle 1

Art der Anwendung

DIFICLIR ist zum Einnehmen (durch orale Aufnahme oder falls notwendig über eine enterale Ernährungssonde unter Anwendung einer Spritze).

Das Granulat zur Herstellung einer Lösung zum Einnehmen kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung und zur Gabe über eine enterale Ernährungssonde, siehe Abschnitt 6.6.

Hinweise zur Anwendung der Suspension zum Einnehmen:

Die Flasche sollte 15 Minuten vor Anwendung aus dem Kühlschrank genommen und etwa 10-mal vorsichtig geschüttelt werden. Nach der Rekonstitution sollte die Suspension zum Einnehmen nur mit der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit Adapter, die von einem Angehörigen der Gesundheitsberufe zur Verfügung gestellt wurde, angewendet werden. Die Flasche sollte nach jeder Anwendung im Kühlschrank gelagert 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 AnwendungÜberempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerer Angioödeme berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Wenn eine

schwere allergische Reaktion während der Behandlung mit Fidaxomicin 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.

Beeinträchtigung der Nieren- und Leberfunktion

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).

Pseudomembranöse Kolitis, fulminante oder lebensbedrohliche CDI

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

Gleichzeitige Gabe von potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren

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). Bei gleichzeitiger Anwendung von Fidaxomicin mit potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren ist Vorsicht geboten.

DIFICLIR enthält Natrium

DIFICLIR enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 5 ml Suspension, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien hat nur ein Patient im Alter von unter 6 Monaten und kein Patient mit einem Körpergewicht unter 4 kg Fidaxomicin erhalten. Daher sollte Fidaxomicin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Eine Untersuchung auf *C. difficile* Kolonisation oder Toxine wird bei Kindern, die jünger als 1 Jahr sind, aufgrund einer hohen asymptomatischen Kolonisation nicht empfohlen, es sei denn, dass bei Säuglingen mit Risikofaktoren für Stauungen wie die Hirschsprung-Krankheit, operierte Analtresie oder andere schwere Motilitätsstörungen ein starker Durchfall vorliegt. Alternative Ätiologien sollten immer gesucht und eine *C. difficile* Enterokolitis nachgewiesen sein.

Tabelle 1: Dosierungsanweisung für die Suspension zum Einnehmen

| Gewichtsbereich des Patienten | mg pro Dosis (alle 12 Stunden) | Volumen der Fidaxomicin-Suspension zum Einnehmen (alle 12 Stunden) |
|-------------------------------|--------------------------------|--|
| < 4,0 kg | 40 mg | 1 ml |
| 4,0–< 7,0 kg | 80 mg | 2 ml |
| 7,0–< 9,0 kg | 120 mg | 3 ml |
| 9,0–< 12,5 kg | 160 mg | 4 ml |
| ≥ 12,5 kg | 200 mg | 5 ml |

Natriumbenzoatgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Natriumbenzoat (E 211) pro ml Suspension zum Einnehmen. Natriumbenzoat (E 211) kann Gelbsucht (Gelbfärbung von Haut und Augen) bei Neugeborenen (im Alter bis zu 4 Wochen) verstärken.

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 Fidaxomicin 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Einfluss von Fidaxomicin auf P-gp-Substrate

Fidaxomicin ist möglicherweise ein leichter bis moderater Inhibitor von intestinale P-gp. Fidaxomicin (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 Anwendung von 200 mg Fidaxomicin zweimal täglich und einer Einzeldosis von 10 mg Rosuvastatin bei gesunden Probanden hatte keine klinisch signifikante Auswirkung auf die AUC_{inf} von Rosuvastatin.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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 Fidaxomicin während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Fidaxomicin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Obwohl anzunehmen ist, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, da die systemische Ex-

position 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 Fidaxomicin verzichtet werden soll / die Behandlung mit Fidaxomicin zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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 oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Liste der Nebenwirkungen in Tabellenform

Tabelle 2 enthält die Nebenwirkungen, die unter zweimal täglicher Anwendung 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 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.

Siehe Tabelle 2

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Angioödem und Dyspnoe, wurden nach Erteilung der Zulassung berichtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fidaxomicin wurde bei 136 Patienten ab der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren geprüft. Es wird erwartet, dass Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Erwachsenen gleich sind. Zusätzlich zu den in Tabelle 2 gezeigten unerwünschten Ereignissen wurden zwei Fälle von Urtikaria berichtet.

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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Während klinischer Studien oder aus Post-Marketing-Daten wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bei einer akuten Überdosierung berichtet. Dennoch kann die Gefahr von Nebenwirkungen nicht ausgeschlossen werden und daher wird zu den üblichen unterstützenden Maßnahmen geraten.

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 Clostridioides 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.

Tabelle 2: Nebenwirkungen

| 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 | |

Pharmakokinetische/Pharmakodynamische (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 empfindlich gegenüber Fidaxomicin.

Auswirkungen auf die intestinale Mikrobiota

Studien zeigten, dass die Behandlung mit Fidaxomicin keinen Einfluss auf die *Bacteroides*-Konzentrationen oder andere wichtige 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 gegenüber Fidaxomicin verbunden.

Klinische Wirksamkeit bei Erwachsenen

Die Wirksamkeit von Fidaxomicin wurde in zwei zulassungsrelevanten, randomisierten, doppelblinden Phase-3-Studien (Studie 003 und 004) untersucht. Fidaxomicin wurde mit oral angewendetem Vancomycin verglichen. Der primäre Endpunkt war die klinische Heilung nach 12 Tagen.

Die Nicht-Unterlegenheit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin wurde in beiden Studien nachgewiesen (siehe Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3

Als sekundärer Endpunkt wurde die Rezidivrate innerhalb von 30 Tagen nach der Behandlung bewertet. Die Rezidivrate (einschließlich Rückfälle) war mit Fidaxomicin signifikant niedriger (14,1 % versus 26,0 % mit einem 95 %-KI von [-16,8 %, -6,8 %]), jedoch waren diese Studien nicht prospektiv darauf ausgelegt, die Prävention einer Reinfektion mit einem neuen Stamm nachzuweisen.

Beschreibung der Patientenpopulation in den zulassungsrelevanten klinischen Prüfungen an Erwachsenen

In den beiden Zulassungsstudien an Patienten mit CDI waren 47,9 % (479/999) der Patienten (Per-Protokoll-Kollektiv) ≥ 65 Jahre alt und 27,5 % (275/999) der Patienten wurden während des Untersuchungszeitraums gleichzeitig mit weiteren Antibiotika behandelt. 24 % der Patienten erfüllten bei Behandlungsbeginn mindestens eines der folgenden drei Kriterien zur Bewertung des Schweregrads: Körpertemperatur $> 38,5$ °C, Leukozytenzahl > 15.000 oder Kreatininkonzentration $\geq 1,5$ 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.

Studie mit der verlängerten gepulsten Dosierung von Fidaxomicin (EXTEND)

EXTEND war eine randomisierte, offene Studie, in der die verlängerte gepulste Fidaxomicin-Dosierung mit oral angewendetem Vancomycin verglichen wurde. Der primäre Endpunkt war die anhaltende klinische Heilung 30 Tage nach Behandlungsende (Tag 55 für Fidaxomicin, Tag 40 für Vancomycin). Die anhaltende klinische Heilung 30 Tage nach Behandlungsende war für Fidaxomicin signifikant höher als für Vancomycin (siehe Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4

Beschreibung der Patientenpopulation in der Studie mit der verlängerten gepulsten Dosierung von Fidaxomicin

Die Studie wurde mit Erwachsenen ab 60 Jahren und älter durchgeführt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 75 Jahre. 72 % (257/356) erhielten innerhalb der letzten 90 Tage andere Antibiotika. 36,5 % hatten eine schwere Infektion.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zum Alter von < 18 Jahren wurden in einer multizentrischen, Prüfarzt-verbündeten, randomisierten Parallelgruppenstudie untersucht, in der 148 Patienten randomisiert im Verhältnis 2:1 entweder Fidaxomicin oder Vancomycin zugeordnet wurden. Insgesamt wurden 30, 49, 40 bzw. 29 Patienten in den Altersgruppen von der Geburt bis < 2 Jahre, 2 bis < 6 Jahre, 6 bis < 12 Jahre bzw. 12 bis < 18 Jahre randomisiert. Das bestätigte klinische Ansprechen der CDI 2 Tage nach Ende der Behandlung war in der Gesamtpopulation der Kinder und Jugendlichen zwischen der Fidaxomicin- und der Vancomycin-Gruppe vergleichbar (77,6 % versus 70,5 % mit einer Prozentpunktdifferenz von 7,5 % und einem 95 %-KI für die Differenz von [-7,4 %, 23,9 %]). Die Rezidivrate war 30 Tage nach Behandlungsende unter Fidaxomicin numerisch geringer (11,8 % versus 29,0 %), aber der Unterschied ist nicht statistisch signifikant (Prozentpunktdifferenz -15,8 % und 95 %-KI für die Differenz [-34,5 %, 0,5 %]). Die beiden Behandlungen wiesen ein ähnliches Sicherheitsprofil auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Bioverfügbarkeit beim Menschen ist nicht bekannt. Nach Verabreichung von Fidaxomicin-Filmtabletten an gesunde Erwachsene beträgt die C_{max} nach Verabreichung von 200 mg Fidaxomicin etwa 9,88 ng/ml und die AUC_{0-t} 69,5 ng x 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

Tabelle 3: Kombinierte Ergebnisse der Studien 003 und 004

| Per Protokoll Analyse (PP) | Fidaxomicin (200 mg 2 x täglich für 10 Tage) | Vancomycin (125 mg 4 x täglich für 10 Tage) | 95 %-Konfidenzintervall* |
|---|--|---|--------------------------|
| Klinische Heilung | 91,9 % (442/481 Patienten) | 90,2 % (467/518 Patienten) | [-1,8, 5,3] |
| modifizierte Intent-to-Treat Analyse (mITT) | Fidaxomicin (200 mg 2 x täglich) | Vancomycin (125 mg 4 x täglich) | 95 %-Konfidenzintervall* |
| Klinische Heilung | 87,9 % (474/539 Patienten) | 86,2 % (488/566 Patienten) | [-2,3, 5,7] |

* für Behandlungsunterschied

Tabelle 4: Ergebnisse der EXTEND-Studie

| modifizierte Intent-to-Treat Analyse (mITT) | Fidaxomicin (200 mg 2 x täglich für 5 Tage, dann 1 x 200 mg jeden zweiten Tag) | Vancomycin (125 mg 4 x täglich für 10 Tage) | 95 %-Konfidenzintervall* |
|--|--|---|--------------------------|
| Klinische Heilung 30 Tage nach Behandlungsende | 70,1 % (124/177 Patienten) | 59,2 % (106/179 Patienten) | [1,0, 20,7] |

* für Behandlungsunterschied

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 ($AUC_{0-\infty}$) 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 BCPR, 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 BCPR (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

Kinder und Jugendliche

1 bis 5 Stunden nach Verabreichung der Suspension zum Einnehmen betrug die mittlere (SD) Plasmakonzentration von Fidaxomicin bei Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zum Alter von < 18 Jahren 34,60 (57,79) ng/ml und 102,38 (245,19) ng/ml für Fidaxomicin bzw. seinen Hauptmetaboliten OP-1118.

Ältere Patienten

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.

Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung

Die Daten einer offenen, einarmigen Studie an erwachsenen CDI-Patienten mit begleitender chronisch entzündlicher Darmerkrankung (CED), in der die Tablettenformulierung von DIFICLIR verwendet wurde, ergaben keinen wesentlichen Unterschied zwischen Patienten mit CED im Vergleich zu Patienten aus anderen Studien ohne CED im Hinblick auf die Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin oder seines Hauptmetaboliten, OP-1118. Die maximalen Spiegel von Fidaxomicin und OP-1118 im Plasma von CDI-Patienten mit begleitender CED lagen im Bereich der Werte, die bei CDI-Patienten ohne CED festgestellt wurden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

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

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Begrenzte Daten von erwachsenen Patienten, die die Tablettenformulierung von DIFICLIR anwendeten, legen nahe, dass 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 besteht.

Geschlecht, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit

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 lassen 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 (intravenös) behandelt wurden, zeigten keine statistisch signifikanten Abweichungen.

Bei Jungtieren wurden keine Zielorgane für Toxizität beobachtet und in den präklinischen Studien wurden keine bedeutenden potenziellen Risiken gesehen, die für Kinder und Jugendliche relevant sein könnten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium
Xanthangummi
Citronensäure
Natriumcitrat

Natriumbenzoat (E 211)
Sucralose
Gemischtes Beerenaroma

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die rekonstituierte Suspension ist im Kühlschrank (2 °C–8 °C) 27 Tage lang stabil.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution, siehe Abschnitt 6.3.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit kindergesicherter Polypropylen-Kappe in einem Aluminiumbeutel, enthält 7,7 g Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

DIFICLIR Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen soll vor Abgabe an den Patienten von einem Apotheker oder einem anderen Angehörigen der Gesundheitsberufe rekonstituiert werden. Die Suspension zum Einnehmen sollte nicht von Patienten oder Pflegepersonen zuhause hergestellt werden.

Hinweise zur Rekonstitution:

1. Die Glasflasche schütteln, um sicherzustellen, dass sich das Granulat frei bewegt und es nicht zu einer Verklumpung des Granulats gekommen ist.
2. 105 ml gereinigtes Wasser abmessen und in die Glasflasche geben. Es ist zu beachten, dass die Stabilität von Fidaxomicin-Granulat, das in Mineralwasser, Leitungswasser oder anderen Flüssigkeiten suspendiert wurde, nicht nachgewiesen wurde.
3. Die Glasflasche schließen und mindestens 1 Minute lang kräftig schütteln.
4. Sicherstellen, dass kein zusammenklebendes Granulat am Boden der Flasche zurückgeblieben ist oder die entstandene Suspension Klumpen enthält. Falls zusammenklebendes Granulat oder Klumpen beobachtet werden, die Glasflasche nochmals mindestens 1 Minute lang kräftig schütteln.
5. Die Flasche 1 Minute lang stehen lassen.
6. Überprüfen, ob eine homogene Suspension entstanden ist.
7. Das Verfalldatum der rekonstituierten Suspension auf das Flaschenetikett schreiben (die Dauer der Haltbarkeit der rekonstituierten Suspension beträgt 27 Tage).
8. Die Flasche vor und während der Verwendung bei Kühlschranktemperatur (2–8 °C) lagern.

9. Zur Abmessung der korrekten Dosis eine Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und einen Flaschenadapter auswählen, die für die Anwendung von flüssigen Arzneimitteln geeignet sind.

Nach der Rekonstitution hat die Suspension (110 ml) ein weißes bis gelblich-weißes Aussehen.

Damit der Patient oder die Pflegeperson die korrekte Dosis abmessen kann, sollte vom Angehörigen der Gesundheitsberufe eine passende im Handel erhältliche und für die Anwendung von flüssigen Arzneimitteln geeignete Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und ein Adapter ausgewählt werden. Der Adapter muss für die Verwendung in Kombination mit der gewählten Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen geeignet sein und zur Größe des Flaschenhalses passen, wie zum Beispiel ein Flaschenadapter zum Eindrücken (27 mm) oder ein Universal-Flaschenadapter.

Wenn die Behandlung mit Fidaxomicin in einem Krankenhaus eingeleitet wurde und der Patient vor Behandlungsende aus dem Krankenhaus entlassen wird, sollten dem Patienten die Suspension zum Einnehmen sowie eine geeignete Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen und ein Adapter ausgehändigt werden. Die Suspension zum Einnehmen sollte nicht von Patienten oder Pflegepersonen zuhause hergestellt werden.

Die zur Abmessung der Dosis der Suspension zum Einnehmen empfohlene Größe der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ist in der folgenden Tabelle angegeben.

Tabelle 5: Empfohlene Größe der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen für eine genaue Verabreichung

| Verordnetes Dosierungsvolumen | Empfohlene Spritzenkapazität |
|-------------------------------|------------------------------|
| 1 ml | 1-ml-Applikationsspritze |
| 2–5 ml | 5-ml-Applikationsspritze |

Die Graduierung an der Dosierspritze, die der korrekten Dosis (laut Dosierungstabelle in Abschnitt 4.2) entspricht, ist nach Möglichkeit zu markieren oder hervorzuheben.

Anwendung über eine enterale Ernährungs-sonde:

Bei einer Anwendung über eine enterale Ernährungs-sonde sollte vom Angehörigen der Gesundheitsberufe eine geeignete im Handel erhältliche Sonde ausgewählt werden. Für Ernährungs-sonden aus Polyvinylchlorid (PVC) und Polyurethan (PUR) wurde die Kompatibilität mit der Suspension zum Einnehmen gezeigt. Die Empfehlungen für die Sondengröße und das Spülvolumen mit Wasser sind in der folgenden Tabelle angegeben.

Tabelle 6: Empfehlungen für die Größe der enteralen Ernährungs-sonde und das Spülvolumen

| Empfohlene Sondengröße (Durchmesser) | Empfohlenes Spülvolumen* |
|--------------------------------------|--------------------------|
| 4 Charrière | mindestens 1 ml |
| 5 Ch | mindestens 2 ml |
| 6–7 Ch | mindestens 3 ml |
| 8 Ch | mindestens 4 ml |

* Bei 120 cm Sondenlänge

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillotts Pharma GmbH
Warmbacher Strasse 80
79618 Rheinfeldern
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/733/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
5. Dezember 2011
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. August 2016

10. STAND DER INFORMATION

12.2023

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