

ספטמבר 2019

רופא/ה רוקח/ת נכבד/ה,
ברצוננו להודיעך על עדכון בעלון לרופא ועלון לצרכן של

Dificlir – Film coated tablets

חומר פעיל :

Fidaxomicin 200mg

להלן עדכונים בעלון לרופא (טקסט מסומן ירוק משמעותו עדכון, טקסט מסומן בצהוב משמעותו החמרה) וטקסט מסומן אפור משמעותו העברת מיקום):

[...]

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each **film-coated** tablet contains 200 mg of fidaxomicin.

[...]

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

Capsule shaped tablets **of 14mm**, white to off-white in colour, debossed with “FDX” on one side and “200” on the other side.

[...]

4.1 Therapeutic indications

DIFICLIR is indicated in adults for the treatment of *Clostridium difficile* infections (CDI) also known as *C. difficile*-associated diarrhoea (CDAD) (see section 5.1).

Consideration should be given to official guidelines on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults and **elderly** ~~older people~~ (≥ 65 years of age)

The recommended dose is 200 mg (one tablet) administered twice daily (once every 12 hours) for 10 days.

~~Paediatric population~~

~~The safety and efficacy of fidaxomicin in children aged below 18 years has not yet been established. No data are available.~~

Special populations

תא דואר 11458 ראש העין, מספר פקס: 03-5366691 מספר טלפון: 03-7501166

[...]

Paediatric population

The safety and efficacy of fidaxomicin in children aged below 18 years has not yet been established. No data are available

Method of administration

DIFICLIR is intended for oral ~~administration use~~.

DIFICLIR ~~must not be chewed or crushed and~~ can be taken with or without food.

[...]

4.4 Special warnings and precautions for use

Hypersensitivity reactions including severe angioedema have been reported. ~~see section 4.8~~. If a severe allergic reaction occurs during treatment with ~~DIFICLIR Difielir~~, the medicinal product should be discontinued and appropriate measures taken.

Some patients with hypersensitivity reactions reported a history of allergy to macrolides. Fidaxomicin should be used with caution in patients with a known macrolides allergy.

[...]

~~There are no data in patients with concomitant inflammatory bowel disease. Fidaxomicin should be used with caution in these patients due to the risk of enhanced absorption and potential risk of systemic adverse reactions.~~

Co-administration of potent P-glycoprotein inhibitors such as cyclosporine, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, verapamil, dronedarone and amiodarone is not recommended (see sections 4.5 and 5.2).

Description of the patient population in clinical trials

~~In the two clinical trials of patients with CDI, 47.9% (479/999) of patients (per protocol population) were ≥ 65 years of age and 27.5% (275/999) of patients were treated with concomitant antibiotics during the study period. Twenty four percent of patients met at least one of the following three criteria at baseline for scoring severity: body temperature $> 38.5^{\circ}\text{C}$, leukocyte count $> 15,000$, or creatinine value ≥ 1.5 mg/dl. Patients with fulminant colitis and patients with multiple episodes (defined as more than one prior episode within the previous 3 months) of CDI were excluded in the studies.~~

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effect of P-gp inhibitors on fidaxomicin

Fidaxomicin is a substrate of P-gp. Co-administration of single doses of the P-gp inhibitor cyclosporine A and ~~fidaxomicin~~ DIFICLIR in healthy volunteers, resulted in a 4- and 2-fold increase in fidaxomicin C_{max} and AUC, respectively and in a 9.5 and 4-fold increase in C_{max} and AUC, respectively, of the main active metabolite OP-1118. As the clinical relevance of this increase in exposure is unclear, co-administration of potent inhibitors of P-gp, such as cyclosporine, ketoconazole, erythromycin, clarithromycin, verapamil, dronedarone and amiodarone are not recommended ~~see section 4.4 and 5.2~~.

Effect of fidaxomicin on P-gp substrates

Fidaxomicin may be a mild to moderate inhibitor of intestinal P-gp.

~~Fidaxomicin~~ DIFICLIR (200 mg twice daily) had a small but not clinically relevant effect on digoxin exposure. However, a larger effect on P-gp substrates with lower bioavailability more sensitive to intestinal P-gp inhibition such as dabigatran etexilat cannot be excluded.

Effect of fidaxomicin on other transporters

Fidaxomicin does not have a clinically significant effect on the exposure of rosuvastatin, a substrate for the transporters OATP2B1 and BCRP. Co-administration of 200 mg fidaxomicin twice daily with a single dose of 10 mg rosuvastatin to healthy subjects did not have ~~an a~~ clinically significant effect on the AUC_{inf} of rosuvastatin. ~~The C_{max} of rosuvastatin increased by approx. 17%, indicating that an increase in the rate of absorption cannot be excluded.~~

[...]

4.7 Effects on ability to drive and use machines

DIFICLIR has no ~~or negligible~~ influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

~~The safety profile of DIFICLIR is based on data from 564 patients with CDI treated with fidaxomicin in Phase 3 studies.~~

The most common ~~treatment related~~ adverse reactions ~~were are~~ vomiting (1.2%), nausea (2.7%) and constipation (1.2%).

[...]

Description of selected adverse reactions

Acute hypersensitivity reactions, such as angioedema and dyspnea, have been reported during post-marketing (see section 4.3 and 4.4).

[...]

[/https://sideeffects.health.gov.il/](https://sideeffects.health.gov.il/)

[...]

4.9 Overdose

~~No cases of acute overdose have been reported.~~

No adverse reactions for acute overdose have been reported during clinical studies or from post-marketing data. However, the potential for adverse reactions cannot be ruled out and general supportive measures are recommended.

[...]

5.1 Pharmacodynamic properties

[...]

Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) relationship

[...]

Description of the patient population in clinical trials

In the two clinical trials of patients with CDI, 47.9% (479/999) of patients (per protocol population) were ≥ 65 years of age and 27.5% (275/999) of patients were treated with concomitant antibiotics during the study period. Twenty-four percent of patients met at least one of the following three criteria at baseline for scoring severity: body temperature $>38.5^{\circ}\text{C}$, leukocyte count $>15,000$, or creatinine value ≥ 1.5 mg/dl. Patients with fulminant colitis and patients with multiple episodes (defined as more than one prior episode within the previous 3 months) of CDI were excluded in the studies.

Paediatric population

No data is available.

5.2 Pharmacokinetic properties

[...]

Special populations

Elderly

Plasma levels appear to be elevated in the elderly (age ≥ 65 years). Fidaxomicin and OP-1118 levels were approximately 2 times higher in patients ≥ 65 years compared to patients < 65 years. This difference is not considered clinically relevant.

Inflammatory bowel disease

Data from an open label, single arm study in CDI patients with concomitant inflammatory bowel disease (IBD) indicated no major difference in plasma concentrations of fidaxomicin or its main metabolite OP-1118 in patients with IBD as compared with patients without IBD in other studies. The maximum fidaxomicin and OP-1118 plasma levels in CDI patients with concomitant IBD were within the range of levels found in CDI patients without IBD.

Hepatic impairment

Limited data from patients with an active history of chronic hepatic cirrhosis in the Phase 3 studies showed that median plasma levels of fidaxomicin and OP-1118 may be approximately 2- and 3-fold higher, respectively, than in non-cirrhotic patients.

Renal impairment

Limited data suggest that there is no major difference in plasma concentration of fidaxomicin or OP-1118 between patients with reduced renal function (creatinine clearance < 50 ml/min) and patients with normal renal function (creatinine clearance ≥ 50 ml/min).

Gender, weight and race

Limited data suggest that gender, weight and race do not have any major influence on the plasma concentration of fidaxomicin or OP-1118.

5.3 Preclinical safety data

[...]

Reproductive and fertility parameters showed no statistically significant differences in rats treated with fidaxomicin at doses up to 6.3 mg/kg/day (~~intravenous; i.v.~~).

[...]

6.1 List of excipients

[...]

Coating:

Polyvinyl alcohol

Titanium dioxide

Talc

Macrogol/ PEG 3350

Lecithin (~~Soya~~soya)

[...]

6.5 Nature and contents of container

20 x 1 film-coated tablet in alu/alu perforated unit dose blisters (~~10 film-coated tablets per blister card; 2 blister cards per carton~~).

[...]

להלן העדכונים בעלון לצרכן (טקסט מסומן ירוק משמעותו עדכון, טקסט מסומן בצהוב ממשמעותו החמרה) וטקסט מסומן אפור משמעותו העברת מיקום):

[...]

קרא בעיון את העלון עד סופו בטרם תשתמש בתרופה. עלון זה מכיל מידע תמציתי על התרופה. אם יש לך שאלות נוספות, פנה אל הרופא או אל הרוקח. תרופה זו נרשמה לטיפול במחלתך. אל תעביר אותה לאחרים. היא עלולה להזיק להם אפילו אם נראה לך כי מחלתם דומה. התרופה אינה מיועדת לילדים ומתבגרים **מתחת לגיל 18 שנים**.

[...]

2. לפני שימוש בתרופה.

אין להשתמש בתרופה אם:
אם אתה רגיש (אלרגי) **לפניקסומיצין**, **לחומר הפעיל** או לאחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (ראה סעיף 6).

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה
לפני הטיפול בדיפיקליר, ספר לרופא אם:

÷ -

- אם אתה רגיש לאנטיביוטיקה ממשפחת המקרולידיים
- אם אתה סובל מבעיות בתפקודי הכבד או הכליה
- אם בנוסף לזיהום במעי הגס אתה סובל גם מדלקות מעיים (מחלת מעיים דלקתית).

- קיים מידע מוגבל על השימוש בדיפיקליר במקרים חמורים של המחלה (כמו דלקת דמוית ממברנה של המעי הגס – pseudomembranous colitis).

ילדים ומתבגרים

- אין להשתמש בדיפיקליר לטיפול בילדים או במתבגרים מתחת לגיל 18 שנים. היות ואין מידע על השימוש באוכלוסייה זו.

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח.

רמת הדיפיקליר בדם עשויה להיות מושפעת מתרופות אחרות שאתה נוטל, ורמת התרופות האחרות בדם עשויה להיות מושפעת מנטילת דיפיקליר. דיפיקליר עלולה להפריע לפעילותן של תרופות הנקשרות לחלבון מסוים בגופך – P (glycoprotein). אין להשתמש בדיפיקליר עם התרופות הבאות:
ללא אישור הרופא המטפל:

[...]

3. כיצד תשתמש בתרופה?

[...]

אין לעבור על המנה המומלצת.
אופן השימוש:

- יש לבלוע את הטבלייה **שלמה אחת** **בשלמותה** עם כוס מים, **אין ללעוס או לרסק את הטבלייה**.

- ניתן לקחת את התרופה לפני, אחרי או במהלך הארוחות.

[...]

4. תופעות לוואי.

[...]

- תופעות לוואי שכיחות (עשויות להופיע בעד 1 מתוך 10 מטופלים) **שדווחו במהלך הניסויים**
הקליניים:

- הקאות.
- בחילה.
- עצירות.

[...]

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות **לחיצה על הקישור** **הטופס המקוון** לדיווח על תופעות לוואי **עקב טיפול תרופתי** שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות www.health.gov.il **המפנה לטופס המקוון לדיווח על תופעות לוואי** או ע"י כניסה לקישור:
<https://sideeffects.health.gov.il>
<https://forms.gov.il/globaldata/getsequence/getsequence.aspx?formType=AdversEffectMedic@moh.gov.il>

[...]

העלון לרופא והעלון לצרכן נשלחו למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות www.health.gov.il לצורך העלאתם לאתר וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום אסטלס פארמה אינטרנשונל ביו.י., ת.ד. 11458, ראש העין.

בברכה
גאי וגנר
רוקח ממונה