

10.01.2021

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

DIFICLIR 200 mg film-coated tablets

חומר פעיל:

Dificlir 200mg: Each film-coated tablet contains 200 mg of fidaxomicin.

להלן עדכונים בעלון לרופא (טקסט מסומן ירוק משמעותו עדכון, טקסט מסומן צהוב משמעותו החמרה):

[...]

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

DIFICLIR is indicated for the treatment of *Clostridium difficile* infections (CDI) also known as *C. difficile*-associated diarrhoea (CDAD) in adult and paediatric patients aged 6 years and older (see section 4.2 and 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

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

Special populations

Elderly population

No dose adjustment is considered necessary (see section 5.2).

Renal impairment

No dose adjustment is considered necessary. Due to the limited clinical data in this population, DIFICLIR should be used with caution in patients with severe renal impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

No dose adjustment is considered necessary. Due to the limited clinical data in this population, DIFICLIR should be used with caution in patients with moderate to severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

Paediatric population

The recommended dose in paediatric patients weighing at least 12.5 kg is 200 mg administered twice daily (once every 12 hours) for 10 days using the film-coated tablets.

[...]

4.4 Special warnings and precautions for use

[...]

Co-administration of potent P-glycoprotein inhibitors



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). **In case fidaxomicin is administered concomitantly with potent P-glycoprotein inhibitors, caution is advised.**

Paediatric population

Only one paediatric patient below 6 months of age has been exposed to fidaxomicin in clinical trials. Therefore, patients below 6 months of age should be treated with caution.

Testing for *C. difficile* colonization or toxin is not recommended in children younger than 1 year due to high rate of asymptomatic colonisation unless severe diarrhoea is present in infants with risk factors for stasis such as Hirschsprung disease, operated anal atresia or other severe motility disorders. Alternative aetiologies should always be sought and *C. difficile* enterocolitis be proven.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

[...]

Paediatric population

Interaction studies have only been performed in adults.

[...]

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

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

[...]

Paediatric population

The safety and efficacy of fidaxomicin has been evaluated in 136 patients from birth to less than 18 years of age. Frequency, type and severity of adverse reactions in children are expected to be the same as in adults. In addition to the ADRs shown in table 1, two cases of urticaria were reported.

[...]

Clinical efficacy in adults

In the pivotal clinical trials **in adult patients** the rate of recurrence in the 30 days following treatment was assessed as a secondary endpoint. The rate of recurrence (including relapses) was significantly lower with fidaxomicin (14.1% versus 26.0% with a 95% CI of [-16.8%, -6.8%]), however these trials were not prospectively designed to prove prevention of reinfection with a new strain.

Description of the patient population in clinical trials in adults

In the two pivotal 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 from the studies.

Paediatric population

The safety and efficacy of fidaxomicin in paediatric patients from birth to less than 18 years of age was investigated in a multicentre, investigator-blind, randomised, parallel group study where 148 patients were randomised to either fidaxomicin or vancomycin in a 2:1 ratio. A total of 30, 49, 40 and 29 patients were randomised in the age groups of birth to < 2 years, 2 to < 6 years, 6 to < 12 years and 12 to < 18 years, respectively. Confirmed clinical response 2 days after end of treatment was similar between the fidaxomicin and vancomycin group (77.6% vs 70.5% with a point difference of 7.5% and 95% CI for the difference of [-7.4%, 23.9%]). The rate of recurrence 30 days after end of treatment was numerically lower with fidaxomicin (11.8% vs 29.0%), but the rate difference is not statistically significant (point difference of -15.8% and 95% CI for the difference of [-34.5%, 0.5%]). Both treatments had a similar safety profile.

5.2 Pharmacokinetic properties

[...]

Paediatric population

After administration of film-coated tablets, the mean (SD) plasma levels in the paediatric patients from 6 to less than 18 years was 48.53 (69.85) ng/ml and 143.63 (286.31) ng/ml for fidaxomicin and its main metabolite OP-1118, respectively, at 1 to 5 hours postdose.

Inflammatory bowel disease

Data from an open label, single arm study in adult 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 adult 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 from adult patients 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 \geq 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

Nonclinical data revealed no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeat dose toxicity, genotoxicity, and reproductive toxicity.

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

No target organs for toxicity were observed in juvenile animals, and no important potential risks have been observed in the nonclinical studies that might be relevant for paediatric patients.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients



Core tablets:

Microcrystalline cellulose
Pregelatinised starch (maize)
Hydroxypropyl cellulose
Butylated hydroxytoluene
Sodium starch glycolate
Magnesium stearate

Coating:

Polyvinyl alcohol
Titanium dioxide (E171)
Talc
Polyethylene glycol
Lecithin (soy)

[...]

להלן עדכונים בעלון לרופא (טקסט מסומן ירוק משמעותו עדכון, טקסט מסומן צהוב משמעותו החמרה):

[...]

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 **במשקל מתחת ל 12.5 ק"ג.**

1. למה מיועדת התרופה?

דיפיקליר מיועדת לטיפול במבוגרים, **במתבגרים וילדים** מגיל 6 **ומעלה** הסובלים מזיהומים בדפנות המעי הגס הנגרמים על-ידי חיידק הקרוי קלוסטרידיום דיפיציל.

קבוצה תרפויטית: אנטיביוטיקה ממשפחת המקרולידים.

2. לפני שימוש בתרופה.

[...]

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

- אם אתה רגיש **(אלרגי)** לאנטיביוטיקה ממשפחת המקרולידים
- אם אתה סובל מבעיות בתפקודי הכבד או הכליה

○ [...]

ילדים ומתבגרים

אין להשתמש בדיפיקליר לטיפול בילדים או במתבגרים **במשקל גוף פחות מ-12.5 ק"ג.**

[...]

מידע חשוב על חלק מהמרכיבים של תרופה:

- התרופה מכילה סויה (לציטין).
- **התרופה מכילה פחות מ-23 מ"ג נתן לטבליה ולכן מוגדרת כטבליה ללא נתן.**

3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש תמיד להשתמש לפי הוראות הרופא.
עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח.
המינון ואופן הטיפול יקבעו על ידי הרופא בלבד.
המינון המקובל בד"כ למטופלים במשקל גוף של 12.5 ק"ג ומעלה הוא טבליה אחת (200 מ"ג) פעמיים ביום (טבליה אחת כל 12 שעות) למשך 10 ימים.

[...]

4. תופעות לוואי

[...]

תופעת לוואי נוספת בילדים ובמתבגרים:
▪ סרפדת

[...]

5. מידע נוסף

נוסף על החומרים הפעילים התרופה מכילה גם:
בטבלייה עצמה:

Microcrystalline cellulose, Pregelatinised starch, Hydroxypropyl cellulose,
Butylated hydroxytoluene, Sodium starch glycolate, Magnesium stearate.

ציפוי הטבלייה:

Polyvinil alcohol, Titanium dioxide (E171), Talc, polyethylene glycol and lecithin (soy)

כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה:

טבליות מצופות בצורת קפסולה, בצבע לבן – שמנת, עם כיתוב "FDX" בצד אחד, וכיתוב "200" על הצד השני.

הטבליות מגיעות באריזת בליסטר, והבליסטרים באריזת קרטון.

שם בעל הרישום וכתובתו:

אסטלס פארמה אינטרנשיונל בי.וי. רחוב המלאכה, ראש העין.

שם היצרן וכתובתו:

אסטלס פארמה אירופה. לייזן, הולנד.

אושר במרץ 2016

נערך בינואר 2021 בהתאם להנחיות משרד הבריאות



העלון לרופא ולצרכן נשלחו למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות www.health.gov.il לצורך העלאתם לאתר וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום אסטלס פארמה אינטרנשיונל בי.וי., ת.ד. 11458, ראש העין.


ברכה
גל פרידמן
רוקח ממונה