

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fidaxomicin Ranbaxy, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką powlekana zawiera 200 mg fidaksomycyny.
Ten produkt leczniczy zawiera 0,35 mg lecytyny (sojowej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Białe do białawych, obustronnie wypukłe tabletki powlekane, w kształcie kapsułki, o przybliżonych wymiarach 14 mm × 6 mm z wytłoczeniem „S21” po jednej stronie i gładkie po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Fidaxomicin Ranbaxy w postaci tabletek powlekanych jest wskazany w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Clostridioides difficile* (CDI), znanych również jako biegunka związana z *Clostridioides difficile* (CDAD) u dorosłych oraz młodzieży i dzieci o masie ciała co najmniej 12,5 kg (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Należy wziąć pod uwagę oficjalne wytyczne dotyczące właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Dawkowanie standardowe

Zalecana dawka wynosi 200 mg (jedna tabletką) dwa razy na dobę (co 12 godzin) przez 10 dni (patrz punkt 5.1).

Dawkowanie pulsowe przedłużone

Fidaksomycyna 200 mg w postaci tabletek podawana dwa razy na dobę przez 1-5 dni (nie należy przyjmować tabletki w dniu 6), a następnie raz na dobę co drugi dzień od 7. do 25. dnia (patrz punkt 5.1).

W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć pominiętą dawkę tak szybko, jak to możliwe, ale jeśli zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, nie należy przyjmować pominiętej tabletki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie jest konieczna modyfikacja dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Ze względu na ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania w tej grupie pacjentów, fidaksoamycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczna modyfikacja dawki. Ze względu na ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania w tej grupie pacjentów, fidaksoamycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Zalecana dawka u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 12,5 kg wynosi 200 mg dwa razy na dobę (co 12 godzin) przez 10 dni w postaci tabletek powlekanych..

Zaleca się zmniejszenie dawki u pacjentów o masie ciała mniejszej niż 12,5 kg. Patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego zawierającego fidaksoamycynę, granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Fidaxomicin Ranbaxy jest przeznaczony do podania doustnego.

Tabletki powlekane należy przyjmować w całości, popijając wodą.

Można je przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

Produkty lecznicze zawierające fidaksoamycynę w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej można stosować u pacjentów mających trudności z połykaniem tabletek.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produkt leczniczy Fidaxomicin Ranbaxy zawiera lecytynę (soja). Nie wolno stosować tego produktu leczniczego w przypadku uczulenia na orzeszki ziemne lub soję.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości

Zgłaszano reakcje nadwrażliwości, w tym ciężki obrzęk naczynioruchowy (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpi ciężka reakcja alergiczna w czasie leczenia fidaksoamycyną, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i zastosować właściwe leczenie.

Niektórzy pacjenci, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości, zgłaszali w wywiadzie alergię na makrolidy. Fidaksoamycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzoną alergią na makrolidy.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Ze względu na ograniczone dane kliniczne, fidaksoamycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Rzekomobłoniaste zapalenie okrężnicy, piorunujące lub zagrażające życiu CDI

Ze względu na ograniczone dane kliniczne, fidaksoamycynę należy stosować ostrożnie u pacjentów z rzekomobłoniastym zapaleniem okrężnicy, piorunującym lub zagrażającym życiu CDI.

Jednoczesne stosowanie silnych inhibitorów glikoproteiny P

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów glikoproteiny P, takich jak cyklosporyna, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, werapamil, dronedaron i amiodaron (patrz punkty 4.5 i 5.2). Zaleca się zachowanie ostrożności, jeżeli fidaksoomycynę podaje się jednocześnie z silnymi inhibitorami glikoproteiny P.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych fidaksoomycynę stosowano tylko u jednego pacjenta w wieku poniżej 6 miesięcy. Dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów w wieku poniżej 6 miesięcy.

Nie zaleca się testów w kierunku kolonizacji ani obecności toksyny *C. difficile* u dzieci w wieku poniżej 1 roku życia ze względu na dużą częstość występowania bezobjawowej kolonizacji, chyba że występuje ciężka biegunka u niemowląt z czynnikami ryzyka zastoju, takimi jak choroba Hirschsprunga, operowana atrezja odbytu lub inne ciężkie zaburzenia motoryki. Należy zawsze prowadzić diagnostykę w kierunku innej etiologii, a zapalenie jelit spowodowane przez *C. difficile* musi być potwierdzone.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ inhibitorów P-gp na fidaksoomycynę

Fidaksoomycyna jest substratem glikoproteiny P-gp. Jednoczesne podawanie pojedynczych dawek inhibitora P-gp, cyklosporyny A i fidaksoomycyny zdrowym ochotnikom spowodowało odpowiednio 4- i 2-krotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC fidaksoomycyny i odpowiednio 9,5- i 4-krotne zwiększenie wartości C_{max} i AUC jej głównego metabolitu OP-1118. Ponieważ znaczenie kliniczne takiego zwiększenia całkowitego wpływu na organizm jest niejasne, jednoczesne podawanie silnych inhibitorów P-gp, takich jak cyklosporyna, ketokonazol, erytromycyna, klarytromycyna, werapamil, dronedaron i amiodaron nie jest zalecane (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Wpływ fidaksoomycyny na substraty P-gp

Fidaksoomycyna może być łagodnym lub umiarkowanym inhibitorem jelitowej P-gp.

Fidaksoomycyna (200 mg dwa razy na dobę) miała mały, ale klinicznie nieistotny wpływ na całkowite działanie digoksyny na organizm. Jednak nie można wykluczyć większego wpływu na substraty P-gp o mniejszej dostępności biologicznej, bardziej wrażliwe na hamowanie aktywności jelitowej P-gp, takie jak eteksylan dabigatranu.

Wpływ fidaksoomycyny na inne nośniki

Fidaksoomycyna nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję rozuwastatyny, substratu dla nośników OATP2B1 i BCRP. Jednoczesne podawanie 200 mg fidaksoomycyny dwa razy na dobę i pojedynczej dawki 10 mg rozuwastatyny zdrowym ochotnikom nie miało klinicznie istotnego wpływu na AUC_{inf} rozuwastatyny.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania fidaksoomycyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania fidaksoomycyny w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fidaksoamycyna i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Chociaż nie przewiduje się, aby wpływała ona na organizm noworodków lub niemowląt karmionych piersią, gdyż ogólnoustrojowe narażenie na fidaksoamycynę jest małe, nie można wykluczyć ryzyka u noworodków i niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać leczenie lub nie podejmować leczenia fidaksoamycyną, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach na szczurach nie stwierdzono wpływu fidaksoamycyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Fidaxomicin Ranbaxy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane to wymioty (1,2%), nudności (2,7%) i zaparcia (1,2%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 przedstawia działania niepożądane związane ze stosowaniem fidaksoamycyny dwa razy na dobę w leczeniu zakażeń wywołanych *C.difficile*, zgłoszone u co najmniej dwóch pacjentów, zestawione według klasyfikacji układów i narządów.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 1. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		wysypka, świąd	reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczynioruchowy, duszność)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		zmniejszenie apetytu	
Zaburzenia układu nerwowego		zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku	
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty, nudności, zaparcia	rozdęcie jelit, wzdęcia, suchość w jamie ustnej	

Opis wybranych działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, takie jak obrzęk naczynioruchowy i duszność (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność fidaksony oceniono u 136 pacjentów w wieku od urodzenia do mniej niż 18 lat. Przewiduje się, że częstość występowania, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci będą takie same jak u dorosłych. Oprócz działań niepożądanych wymienionych w Tabeli 1 zgłoszono 2 przypadki pokrzywki.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Podczas badań klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu nie zgłoszono działań niepożądanych związanych z ostrym przedawkowaniem. Jednakże nie można wykluczyć możliwości wystąpienia działań niepożądanych i wówczas zaleca się ogólne działania wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbiegunkowe, przeciwzapalne, przeciwważne stosowane w chorobach przewodu pokarmowego, antybiotyki, kod ATC: A07AA12

Mechanizm działania

Fidaksona jest antybiotykiem należącym do makrocyclicznych leków przeciwbakteryjnych. Fidaksona ma właściwości bakterio-bójcze i hamuje syntezę RNA poprzez polimerazę RNA bakterii. Wpływa na polimerazę RNA w innym miejscu niż ryfamycyna. Hamowanie polimerazy RNA *Clostridium* następuje w stężeniu 20-krotnie mniejszym niż hamowanie enzymu *E. coli* (1 µM wobec 20 µM), co częściowo wyjaśnia znaczącą specyfikę działania fidaksony. Wykazano, że w warunkach *in vitro* fidaksona hamuje sporulację *C. difficile*.

Zależności farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD)

Fidaksona jest lekiem działającym miejscowo. Ponieważ działa miejscowo, nie można ustalić ogólnoustrojowej zależności PK/PD, chociaż wyniki badań w warunkach *in vitro* wykazują, że bakterio-bójcze działanie fidaksony zależy od czasu i wskazują, że czas powyżej MIC może być parametrem najbardziej świadczącym o skuteczności klinicznej.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) dla fidaksonymycyny. Są one wymienione tutaj: https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Zakres działania przeciwbakteryjnego

Fidaksonymycyna jest lekiem o wąskim zakresie działania przeciwbakteryjnego i działa bakteriobójczo na *C. difficile*. Wartość MIC₉₀ fidaksonymycyny wynosi 0,25 mg/L wobec *C. difficile*, a MIC₉₀ jej głównego metabolitu, OP-1118, wynosi 8 mg/L. Bakterie Gram-ujemne mają wrodzony brak wrażliwości na fidaksonymycynę.

Działanie na florę jelitową

Badania wykazały, że leczenie fidaksonymycyną nie wpływa u pacjentów z CDI na liczbę *Bacteroides* ani innych głównych drobnoustrojów w kale.

Mechanizm oporności

Nie są znane elementy, które mogą być przenoszone i nadają komórce oporność na fidaksonymycynę. Nie wykazano również oporności krzyżowej z innymi grupami antybiotyków, w tym z β -laktamami, makrolidami, metronidazolem, chinolonami, ryfampicyną i wankomycyną. Swoiste mutacje polimerazy RNA wiążą się ze zmniejszoną wrażliwością na fidaksonymycynę.

Skuteczność kliniczna u dorosłych

Skuteczność fidaksonymycyny oceniano w dwóch kluczowych, randomizowanych badaniach III fazy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby (badanie 003 i 004). Porównano fidaksonymycynę z wankomycyną podawaną doustnie. Pierwszorzędowym punktem końcowym była skuteczność kliniczna oceniana po 12 dniach. W obu badaniach wykazano non-inferiority fidaksonymycyny w porównaniu z wankomycyną (patrz Tabela 2).

Tabela 2. Połączone wyniki badań 003 i 004

Zgodnie z protokołem (ang. per protocol, PP)	Fidaksonymycyna (200 mg 2 razy na dobę przez 10 dni)	Wankomycyna (125 mg 4 razy na dobę przez 10 dni)	95% przedział ufności (95% CI)*
Skuteczność kliniczna	91,9% (442/481 pacjentów)	90,2% (467/518 pacjentów)	(-1,8; 5,3)
Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. modified Intent-to-Treat, mITT)	Fidaksonymycyna (200 mg 2 razy na dobę)	Wankomycyna (125 mg 4 razy na dobę)	95% przedział ufności (95% CI)*
Skuteczność kliniczna	87,9% (474/539 pacjentów)	86,2% (488/566 pacjentów)	(-2,3; 5,7)

*dla różnicy między terapiami

Częstość występowania nawrotów w ciągu 30 dni po leczeniu była oceniana jako drugorzędowy punkt końcowy. Częstość występowania nawrotów (w tym pogorszenia stanu) była znamiennej mniejsza w przypadku stosowania fidaksonymycyny (14,1% wobec 26,0% z 95% przedziałem ufności [-16,8%; -6,8%]), jednak badania te nie były zaplanowane w celu udowodnienia skuteczności leku w zapobieganiu ponownemu zakażeniu nowym szczepem.

Opis populacji pacjentów w kluczowych badaniach klinicznych z udziałem dorosłych

W dwóch kluczowych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z CDI, 47,9% (479/999) pacjentów (populacja zgodna z protokołem) było w wieku ≥ 65 lat i 27,5% (275/999) pacjentów było leczonych jednocześnie antybiotykami w czasie trwania badania. Dwadzieścia cztery procent

pacjentów spełniało co najmniej jedno z następujących trzech kryteriów ciężkości w punkcie początkowym: temperatura ciała $>38,5^{\circ}\text{C}$, liczba leukocytów $>15\ 000$ lub stężenie kreatyniny $\geq 1,5\text{ mg/dl}$. Z badań wykluczono pacjentów z piorunującym zapaleniem okrężnicy i pacjentów wielokrotnie występującym CDI (zdefiniowanym jako więcej niż jedno wcześniejsze zakażenie w ciągu ostatnich 3 miesięcy).

Badanie z pulsowym przedłużonym dawkowaniem fidaksony (EXTEND)

W randomizowanym badaniu otwartym EXTEND porównano przedłużone dawkowanie pulsowe fidaksony z wankomycyną podawaną doustnie. Pierwszorzędnym punktem końcowym było wyleczenie kliniczne utrzymujące się 30 dni po zakończeniu leczenia (dzień 55. dla fidaksony, dzień 40. dla wankomycyny). Utrzymująca się skuteczność kliniczna 30 dni po zakończeniu leczenia było znacznie większa w przypadku fidaksony w porównaniu do wankomycyny (patrz Tabela 3).

Tablata 3. Wyniki badania EXTEND

Zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>modified Intent-to-Treat, mITT</i>)	Fidaksona (200 mg 2 razy na dobę przez 5 dni, następnie 200 mg co drugi dzień)	Wankomycyna (125 mg 4 razy na dobę przez 10 dni)	95% przedział ufności (95% CI)*
Skuteczność kliniczna 30 dni po zakończeniu leczenia	70,1% (124/177 pacjentów)	59,2% (106/179 pacjentów)	(1,0; 20,7)

*dla różnicy między terapiami

Opis populacji pacjentów w badaniu dotyczącym pulsowego przedłużonego dawkowania fidaksony

Badanie przeprowadzono z udziałem pacjentów dorosłych w wieku 60 lat i starszych. Średnia wieku pacjentów wynosiła 75 lat. 72% (257/356) pacjentów otrzymywało inne antybiotyki w ciągu ostatnich 90 dni. 36,5% miało ciężkie zakażenie.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność fidaksony u dzieci i młodzieży w wieku od urodzenia do mniej niż 18 lat badano w wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym w zaślepieniu badaniu z równoległymi grupami, w którym 148 pacjentów przydzielono losowo do grupy fidaksony lub wankomycyny w stosunku 2:1. Łącznie przydzielono losowo 30, 49, 40 i 29 pacjentów do grup wiekowych odpowiednio do < 2 lat, 2 do < 6 lat, 6 do < 12 lat oraz 12 do < 18 lat. Potwierdzona odpowiedź kliniczna uzyskana 2 dni po zakończeniu leczenia w grupie fidaksony i wankomycyny była podobna (77,6% w stosunku do 70,5% z różnicą punktów 7,5% i 95% przedziałem ufności (CI) dla różnicy [-7,4%, 23,9%]). Pod względem liczbowym częstość występowania nawrotów 30 dni po zakończeniu leczenia była mniejsza w przypadku fidaksony (11,8% w stosunku do 29,0%), ale różnica częstości nie jest statystycznie istotna (różnica punktowa - 15,8% i 95% przedział ufności dla różnicy [-34,5%, 0,5%]). Profil bezpieczeństwa w obu grupach był podobny.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Dostępność biologiczna u ludzi nie jest znana. U zdrowych dorosłych, po podaniu fidaksony w postaci tabletek powlekanych w dawce 200 mg, C_{max} wynosi około 9,88 ng/ml, a AUC_{0-t} 69,5 ng·h/ml, z T_{max} wynoszącym 1,75 godzin. U pacjentów z CDI średnie największe stężenia fidaksony i jej głównego metabolitu OP-1118 w osoczu są 2- do 6-krotnie wyższe niż u zdrowych dorosłych. Kumulacja fidaksony lub OP-1118 w osoczu po podawaniu 200 mg fidaksony co 12 godzin przez 10 dni jest bardzo ograniczona.

Wartości $C_{\max}$ fidaksonymycyny i OP-1118 w osoczu były odpowiednio 22% i 33% mniejsze po spożyciu posiłku z dużą zawartością tłuszczu niż na czczo, ale całkowity wpływ na organizm (AUC_{0-1}) był jednakowy.

Fidaksonymycyna i metabolit OP-1118 są substratami P-gp.

Badania *in vitro* wykazały, że fidaksonymycyna i metabolit OP-1118 są inhibitorami nośników BCRP, MRP2 i OATP2B1, ale nie wykazano, że są substratami. W warunkach klinicznych fidaksonymycyna nie ma klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję rosuwastatyny, substratu dla nośników OATP2B1 i BCRP (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne hamującego wpływu na MRP2 nie jest jeszcze znane.

Dystrybucja

Ze względu na bardzo ograniczone wchłanianie fidaksonymycyny objętość dystrybucji u ludzi nie jest znana.

Metabolizm

Nie prowadzono obszernej analizy metabolitów w osoczu za względu na mały stopień ogólnoustrojowego wchłaniania fidaksonymycyny. Główny metabolit, OP-1118, powstaje wskutek hydrolizy estru izobutyrylowego. Badania metabolizmu w warunkach *in vitro* wykazały, że tworzenie się metabolitu OP-1118 nie zależy od enzymów cytochromu CYP450. Metabolit ten również ma działanie przeciwbakteryjne (patrz punkt 5.1).

Fidaksonymycyna nie indukuje ani nie hamuje enzymów CYP450 w warunkach *in vitro*.

Eliminacja

Po podaniu fidaksonymycyny w pojedynczej dawce 200 mg, większość dawki (ponad 92%) wykryto w kale w postaci fidaksonymycyny lub jej metabolitu OP-1118 (66%). Nie określono głównego szlaku metabolicznego fidaksonymycyny dostępnej ogólnoustrojowo. Wydalanie z moczem jest nieistotne (<1%). W ludzkim moczu nie wykryto fidaksonymycyny, a jedynie śladowe ilości metabolitu OP-1118. Okres półtrwania fidaksonymycyny wynosi około 8-10 godzin.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Wydaje się, że u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) stężenie fidaksonymycyny w osoczu jest większe. Stężenie fidaksonymycyny i jej metabolitu OP-1118 jest około 2-krotnie większe u pacjentów w wieku ≥ 65 lat niż u pacjentów w wieku < 65 lat. Różnica ta nie jest uznana za istotną klinicznie.

Dzieci i młodzież

Po podaniu tabletek powlekanych średnie (SD) stężenia w osoczu u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do mniej niż 18 lat wynosiły odpowiednio 48,53 (69,85) ng/ml dla fidaksonymycyny oraz 143,63 (286,31) ng/ml dla jej głównego metabolitu OP-1118 w okresie od 1 do 5 godzin po podaniu dawki.

Choroba zapalna jelit (ang. inflammatory bowel disease, IBD)

Dane uzyskane z otwartego badania klinicznego z jednym ramieniem, prowadzonego z udziałem dorosłych pacjentów z CDI i występującą jednocześnie chorobą zapalną jelit (ang. inflammatory bowel disease, IBD), przyjmujących produkt w postaci tabletek, nie wskazują na istotną różnicę stężeń w osoczu fidaksonymycyny i jej głównego metabolitu OP-1118 u pacjentów z IBD w porównaniu z pacjentami bez IBD, włączonymi do innych badań. Maksymalne stężenia fidaksonymycyny i OP-1118 w osoczu pacjentów z CDI i IBD mieściły się w zakresie wartości stężeń otrzymanych u pacjentów z CDI bez IBD.

Zaburzenia czynności wątroby

Ograniczone dane uzyskane w badaniach 3. fazy od dorosłych pacjentów z przewlekłą marskością wątroby przyjmujących produkt w postaci tabletek wykazały, że mediana stężeń fidaksonymycyny i

OP-1118 w osoczu może być odpowiednio około 2- i 3-krotnie większa niż u pacjentów bez marskości wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

Ograniczone dane uzyskane od dorosłych pacjentów wskazują, że nie ma większej różnicy w stężeniu fidaksonymycyny lub OP-1118 w osoczu u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek (klirens kreatyniny <50 ml/min) i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (klirens kreatyniny ≥ 50 ml/min).

Płeć, masa ciała i rasa

Ograniczone dane wskazują, że płeć, masa ciała ani rasa nie mają większego wpływu na stężenie fidaksonymycyny lub OP-1118 w osoczu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Parametry dotyczące rozrodu i płodności nie wykazały istotnych statystycznie różnic u szczurów leczonych fidaksonymycyną w dawkach do 6,3 mg/kg mc./dobę (podanie dożylnie).

W badaniach nieklinicznych prowadzonych na młodych zwierzętach nie obserwowano działania toksycznego na narządy docelowe ani szczególnych zagrożeń, które mogą być istotne dla dzieci i młodzieży.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna (typ 101)
Skrobia żelowana (kukurydziana)
Hydroksypropyloceluloza
Butylohydroksytoluen (E 321)
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

Otoczka

Alkohol poliwinylowy, częściowo zhydrolizowany
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 3350
Lecytyna sojowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

20 tabletek powlekanych w blistrze z folii OPA/aluminium/PVC/aluminium oraz 20 x 1 tabletki powlekane w perforowanym blistrze jednodawkowym z folii OPA/aluminium/PVC/aluminium w tekturowym opakowaniu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.
ul. Ludwika Idzikowskiego 16
00-710 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO