

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DIFICLIR 200 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 200 mg fidaksomisin içerir.

Yardımcı madde(ler):

Lesitin (soya)	0,35 mg
Sodyum nişasta glikolat	14,0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz-kırık beyazımsı renkte, bir yüzünde “FDX” ve diğer yüzünde “200” baskısı bulunan, 14 mm kapsül şekilli tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

DIFICLIR, erişkinlerde aynı zamanda *C.difficile* ile ilişkili diyare (CDAD) olarak da bilinen *Clostridium difficile* enfeksiyonlarının (CDI) tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

Antibakteriyel ajanların uygun kullanımı hakkındaki resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji

Erişkinler

Standart doz

Önerilen doz, 10 gün süreyle günde iki defa (her 12 saatte bir) uygulanan 200 mg'dır (bir tablet) (bkz. Bölüm 5.1).

Uzatılmış kesintili doz

DIFICLIR 1-5. günlerde günde iki kez alınır (6. gün tablet alınmaz) ve ardından 7-25. günlerde gün aşırı günde bir kez uygulanır (bkz. Bölüm 5.1).

Hastalar bir dozu atlarsa, bir sonraki doz mümkün olan en kısa zamanda alınmalıdır. Bir sonraki doz için zaman yaklaşıyorsa atlanan doz alınmamalı ve sonraki doz normal zamanında alınmalıdır.

Uygulama şekli:

DIFICLIR, ağız yoluyla uygulamaya yöneliktir.

DIFICLIR, su ile bütün olarak alınmalıdır.

DIFICLIR, yiyeceklerle veya yiyeceklerden ayrı olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Herhangi bir doz ayarlaması gerekli görülmemektedir. Bu popülasyondaki klinik verilerin sınırlı olması nedeniyle, DIFICLIR ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Herhangi bir doz ayarlaması gerekli görülmemektedir. Bu popülasyondaki klinik verilerin sınırlı olması nedeniyle, DIFICLIR orta şiddette ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Fidaksomisin'in güvenliliği ve etkililiği, 18 yaşın altındaki çocuklarda henüz belirlenmemiştir. Veri bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Herhangi bir doz ayarlaması gerekli görülmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda DIFICLIR kullanımı kontrendikedir.

DIFICLIR soya yağı ihtiva eder. Hastanın fıstık ya da soya alerjisi varsa bu tıbbi ürün kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Şiddetli anjiyoödem de içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). DIFICLIR ile tedavi sırasında şiddetli alerjik bir reaksiyonun ortaya çıkması halinde, tıbbi ürün kesilmeli ve uygun önlemler alınmalıdır.

Makrolidlere karşı alerji geçmişi olan bazı hastalarda aşırı duyarlılık reaksiyonları raporlanmıştır. Fidaksomisin, bilinen makrolid alerjisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Böbrek ve karaciğer bozukluğu

Klinik verilerin sınırlı olması nedeniyle, fidaksomisin ciddi böbrek yetmezliği veya orta şiddette ya da ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

Psödomembranöz kolit, fulminan veya yaşamı tehdit eden CDI

Klinik verilerin sınırlı olması nedeniyle, fidaksomisin psödomembranöz kolit, fulminan veya yaşamı tehdit eden CDI (C. difficile enfeksiyonu) hastalarında dikkatli kullanılmalıdır.

Güçlü P-glikoprotein inhibitörlerinin birlikte uygulaması

Siklosporin, ketokonazol, eritromisin, klaritromisin, verapamil, dronedaron ve amiodaron gibi güçlü P-glikoprotein inhibitörleri ile birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

DIFICLIR soya yağı ihtiva eder. Eğer fıstık ya da soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

Bu ilaç her bir film kaplı tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında “sodyum içermez”.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

P-gp inhibitörlerinin fidaksomisin üzerindeki etkisi

Fidaksomisin, bir P-gp substratıdır. P-gp inhibitörü siklosporin A'nın tek dozları ve DIFICLIR'in sağlıklı gönüllülerde eşzamanlı uygulaması, fidaksomisin C_{maks} değerinde 4 kat, EAA değerinde ise 2 kat artış ile ve fidaksomisin başlıca aktif metaboliti OP-1118'in C_{maks} değerinde 9,5 kat, EAA değerlerinde ise 4 kat artış ile sonuçlanmıştır. Maruziyetteki bu artışın klinikle ilişkisi bilinmemekle beraber, siklosporin, ketokonazol, eritromisin, klaritromisin, verapamil, dronedoran ve amiodoran gibi güçlü P-glikoprotein inhibitörleri ile birlikte uygulanması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Fidaksomisin'in P-gp substratları üzerindeki etkisi

Fidaksomisin bağırsak P-gp'inin hafif-orta derecede inhibitörü olabilir.

DIFICLIR'in (günde iki defa 200 mg), digoksine maruziyeti üzerinde küçük, ancak klinik olarak anlamlı olmayan bir etkisi bulunmuştur. Ancak, dabigatran eteksilat gibi düşük biyoyararlanıma sahip ve bağırsak P-gp inhibisyonuna daha hassas olan P-gp substratları üzerine daha büyük bir etki olduğu göz ardı edilemez.

Fidaksomisinin diğer taşıyıcılar üzerindeki etkisi

Fidaksomisinin, OATP2B1 ve BCRP taşıyıcılarının substratı olan rosuvastatin maruziyetine klinik olarak önemli bir etkisi bulunmamaktadır. Sağlıklı gönüllülerde 200 mg fidaksomisinin günde iki kere tek doz 10 mg rosuvastatin ile birlikte uygulanmasının rosuvastatinin EAA_{inf} 'ine etkisi bulunmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Veri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Fidaksomisinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesine bağlı doğrudan ya da dolaylı zararlı etki göstermemektedir. Tedbir amaçlı olarak, gebelik sırasında DIFICLIR kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Fidaksomisinin ve metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Fidaksomisine sistemik maruziyetin düşük olması nedeniyle anne sütü ile beslenen yenidoğanlar / bebekler üzerinde herhangi bir etki öngörülme de, yeni doğanlara/bebeklere yönelik bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da DIFICLIR tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve tedavinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

Fidaksomisinin, sıçanlarda değerlendirildiğinde fertilité üzerine herhangi bir etkisi bulunmamıştır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DIFICLIR'in araç veya makine kullanımı üzerine herhangi bir etkisi bulunmamaktadır veya etkisi ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En yaygın advers reaksiyonlar, kusma (%1,2), bulantı (%2,7) ve konstipasyon (%1,2) olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Tablo 1'de fidaksomisinin *C. difficile* enfeksiyonu tedavisinde günde iki defa uygulaması ile ilişkili bulunan, en az iki hastada rapor edilmiş ve sistem organ sınıfına göre sunulan advers reaksiyonlar gösterilmektedir.

Advers reaksiyonların sıklığı şu şekilde tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), Çok seyrek ($< 1/10.000$), Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık gruplaması içinde advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet sırasına göre sunulmaktadır.

Tablo 1: Advers reaksiyonlar

MEdDRA sistem organ sınıfı	Yaygın	Yaygın olmayan	Sıklığı bilinmiyor
Bağıışıklık sistemi hastalıkları		ciltte döküntü kaşıntı	aşırı duyarlılık reaksiyonları (anjiyoödem, dispne)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		iştahta azalma	
Sinir sistemi hastalıkları		baş dönmesi baş ağrısı disguzi	
Gastrointestinal hastalıkları	kusma, bulantı konstipasyon	abdominal distansiyon midede gaz ağız kuruluğu	

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması

Pazarlama sonrasında anjiyoödem ve dispne gibi akut aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Pediyatrik popülasyon

Fidaksomisin'in güvenliliği ve etkililiği doğumdan 18 yaşına kadar 136 hastada değerlendirilmiştir. Çocuklarda advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve ciddiyetinin erişkinlerle aynı olması beklenmektedir. Tablo 1'de görülen ADR'lere ilaveten iki ürtiker vakası bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Klinik çalışmalar sırasında veya pazarlama sonrası verilerde akut doz aşımına dair bir advers reaksiyon bildirilmemiştir. Ancak, advers reaksiyonlar için olasılık dışlanamaz ve genel destek önlemleri önerilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup:

Antidiyareikler, intestinal antiinflamatuvar/antiinfektif ajanlar, antibiyotikler

ATC kodu: A07AA12

Etki mekanizması

Fidaksomisin, makrosiklik antibakteriyeller sınıfına ait bir antibiyotiktir. Fidaksomisin bakterisidal olup, bakteriyel RNA polimeraz ile RNA sentezini inhibe eder. RNA polimerazı ile rifamisinlerden farklı bir bölgede etkileşir. Klostridial RNA polimeraz inhibisyonu, *E. coli* enzimine göre 20 katı daha düşük bir konsantrasyonda oluşur (1 mikromolara karşılık 20 mikromolar), bu da kısmen fidaksomisin aktivitesinin belirgin spesifikliğine açıklama getirmektedir. Fidaksomisin'in *C. difficile* 'nin spor oluşturmalarını *in vitro* olarak inhibe ettiği gösterilmiştir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik (FK/FD) ilişkisi

Fidaksomisin lokal olarak etki eden bir ilaçtır. Topikal bir ajan olarak, sistemik FK/FD ilişkileri saptanmamıştır, ancak *in vitro* veriler fidaksomisin'in bakterisidal aktivitesinin zamana bağımlı olduğunu göstermektedir ve MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) üzerinde kalan süre parametresinin, klinik etkililiğin öngörülmesine en çok yardımcı olan parametre olabileceğini akla getirmektedir.

Kırılma noktası

Fidaksomisin, topikal olarak etki eden bir ilaç olup, sistemik enfeksiyonları tedavi etmek için kullanılamaz; bu nedenle klinik bir kırılma noktasının belirlenmesi anlamlı değildir. Fidaksomisin

ve *C. difficile* için, kazanılmış direnç özellikleri gösteren izolatlardaki yabani tip popülasyonu ayıran epidemiyolojik eşik değeri ≥ 1 mg/L'dir.

Antimikrobiyal spektrum

Fidaksomisin, *C. difficile*'e karşı bakterisidal aktivite gösteren, dar spektrumlu antimikrobiyal bir ilaçtır. Fidaksomisinin *C. difficile*'e karşı MIC₉₀ değeri 0,25 mg/L ve ana metaboliti OP-1118'in ise MIC₉₀ değeri 8 mg/L'dir. Gram negatif organizmalar, intrinsik olarak fidaksomisine duyarlı değildir.

Bağırsak florası üzerine etkiler

Çalışmalar, fidaksomisin tedavisinin CDI hastalarında *Bacteroides* konsantrasyonlarını veya feçeste mikrobiyotanın diğer majör komponentlerini etkilemediğini göstermiştir.

Direnç mekanizması

Fidaksomisine karşı direnç kazandırdığı bilinen aktarılabılır herhangi bir unsur bulunmamaktadır. Aynı zamanda β -laktamlar, makrolidler, metronidazol, kinolonlar, rifampin ve vankomisini de içeren diğer herhangi bir antibiyotik sınıfıyla keşfedilmiş çapraz direnç yoktur. RNA polimerazdaki spesifik mutasyonlar, fidaksomisine karşı azalmış duyarlılık ile ilişkilidir.

Erişkinlerde klinik etkililik

Fidaksomisinin etkililiği iki pivotal, randomize, çift kör Faz 3 çalışmada değerlendirilmiştir (003 ve 004 Çalışmaları). Fidaksomisin oral yolla uygulanan vankomisin ile karşılaştırılmıştır. Birincil sonlanım noktası 12 gün sonra değerlendirilen klinik iyileşmedir.

Her iki çalışmada da fidaksomisinin vankomisinden daha düşük etki göstermediği (non-inferior) gösterilmiştir (bkz. Tablo 2).

Tablo 2 003 ve 004 no.lu çalışmaların birleştirilmiş sonuçları

<u>Per Protokol (PP)</u>	<u>Fidaksomisin</u> <u>(10 gün boyunca 200</u> <u>mg bid)</u>	<u>Vankomisin</u> <u>(10 gün boyunca 125</u> <u>mg qid)</u>	<u>%95 Güven Aralığı*</u>
<u>Klinik İyileşme</u>	%91,9 (442/481 hasta)	%90,2 (467/518 hasta)	(-1,8, 5,3)
<u>değiştirilmiş tedavi</u> <u>amaçlı (mITT)</u> <u>popülasyon</u>	<u>Fidaksomisin (200</u> <u>mg bid)</u>	<u>Vankomisin (125 mg</u> <u>qid)</u>	<u>%95 Güven Aralığı*</u>
<u>Klinik İyileşme</u>	%87,9 (474/539 hasta)	%86,2 (488/566 hasta)	(-2,3, 5,7)

*tedavi farkı için

Pivot klinik çalışmalarda, tedaviyi izleyen 30 gün içerisindeki rekürens oranı, ikincil sonlanım noktası olarak değerlendirilmiştir. Rekürens oranı (relapslar da dahil olmak üzere) fidaksomisin ile anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur (%14,1'e karşı %26; %95 GA [%-16,8, %-6,8]), ancak bu çalışmalar, enfeksiyonun yeni bir suşla tekrarına karşı koruma sağladığının kanıtlanması için prospektif olarak dizayn edilmemiştir.

Erişkinlerde yapılan pivotal klinik çalışmalarda hasta popülasyonunun tanımı

CDI hastalarıyla yapılan iki klinik çalışmada, hastaların %47,9'u (479/999) (protokole uygun popülasyon) ≥ 65 yaşındaydı ve hastaların %27,5'i (275/999) çalışma periyodu sırasında eşzamanlı antibiyotiklerle tedavi edildi. Hastaların %24'ü, başlangıçtaki hastalık şiddeti açısından aşağıda verilen üç kriterden en az birini karşılamıştır: vücut sıcaklığı $>38,5^{\circ}\text{C}$, lökosit sayısı >15.000 veya kreatinin değeri $\geq 1,5$ mg/dL. Fulminan kolitli hastalar ve birden fazla CDI epizodunun görüldüğü hastalar (önceki 3 ay içerisinde birden daha fazla önceki epizot geçirilmesi şeklinde tanımlandı) çalışmaya dahil edilmemiştir.

Genişletilmiş kesintili fidaksomisin dozu ile çalışma (EXTEND)

EXTEND uzatılmış kesintili fidaksomisin dozunun oral olarak uygulanan vankomisin ile karşılaştırıldığı randomize, açık etiketli bir çalışmadır. Birincil sonlanım noktası, tedavinin bitiminden 30 gün sonra (fidaksomisin için 55. gün, vankomisin için 40. gün) süregelen klinik iyileşmedir. Tedavi bitiminden 30 gün sonra süregelen klinik iyileşme fidaksomisin için vankomisine kıyasla anlamlı derecede daha yüksektir (bkz. Tablo 3).

Tablo 3 EXTEND çalışmasının sonuçları

değiştirilmiş Tedavi Amaçlı (mITT)	Fidaksomisin (5 gün boyunca 200 mg bid sonra gün aşırı 200 mg)	Vankomisin (10 gün boyunca 125 mg qid)	%95 Güven Aralığı*
Tedavi sonundan 30 gün sonra klinik iyileşme	%70,1 (124/177 hasta)	%59,2 (106/179 hasta)	(1,0, 20,7)

*tedavi farkı için

Genişletilmiş kesintili fidaksomisin dozaj çalışmasındaki hasta popülasyonunun açıklaması

Çalışma 60 yaş ve üstü erişkinlerle yapılmıştır. Hastaların medyan yaşı 75'tir. 72'si (257/356) son 90 gün içinde başka antibiyotikler almıştır. 36,5'i şiddetli enfeksiyon geçirmiştir.

Periyatrik popülasyon

Fidaksomisinin doğumdan 18 yaşından daha küçük pediyatrik hastalardaki güvenlilik ve etkililiği, 148 hastanın 2:1 oranında fidaksomisin veya vankomisine randomize edildiği çok merkezli, araştırmacı-kör, randomize, paralel gruplu bir çalışmada araştırılmıştır. Toplam 30, 49, 40 ve 29 hasta sırasıyla doğum ila <2 yaş, 2 ila <6 yaş, 6 ila <12 yaş ve 12 ila <18 yaş şeklindeki yaş gruplarında randomize edilmiştir. Tedavinin sonundan 2 gün sonra onaylanan klinik yanıt fidaksomisin ve vankomisin grubu arasında benzerdir (%77,6'ya karşı %70,5, puan farkı %7,5 ve fark için %95 GA [-%7,4, %23,9]). Tedavinin sonundan 30 gün sonra tekrarlama oranı fidaksomisin ile sayısal olarak daha düşük (%11,8'e karşı %29,0) olsa da oran farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir (puan farkı -%15,8 ve fark için %95 GA [-%34,5, %0,5]). Her iki tedavi de benzer bir güvenlilik profiline sahiptir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

İnsanlardaki biyoyararlanımı bilinmemektedir. Sağlıklı erişkinlerde, 200 mg fidaksomisin uygulamasını takiben C_{maks} yaklaşık 9,88 ng/ml ve AUC_{0-t} 69,5 ng•saat/ml olup, T_{maks} 1,75 saattir. CDI hastalarında, fidaksomisin ve ana metaboliti OP-1118'in ortalama doruk plazma seviyeleri, sağlıklı yetişkinlerden 2 ila 6 kat daha fazla olma eğilimindedir. 10 gün süreyle her 12 saatte bir, 200 mg fidaksomisin uygulamasını takiben plazmadaki fidaksomisin ve OP-1118 birikimi oldukça sınırlı bulunmuştur.

Plazmadaki fidaksomisin ve OP-1118 C_{maks} değerleri, yağ içeriği yüksek bir öğün sonrasında %22, açlıkta ise %33 daha düşük bulunmuştur, ancak maruz kalınan miktar (AUC_{0-t}) eşdeğer olmuştur.

Fidaksomisin ve metaboliti OP-1118, P-gp'in substratlarıdır.

In vitro çalışmalarda, fidaksomisin ve metaboliti OP-1118'in BCRP, MRP2 ve OATP2B1 taşıyıcılarının inhibitörleri olduğunu gösterilmiş, ancak substratları oldukları bulunmamıştır. Klinik kullanım koşulları altında fidaksomisin'in, OATP2B1 ve BCRP taşıyıcıları için bir substrat olan rosuvastatin maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur (bkz. Bölüm 4.5). MRP2 inhibisyonunun klinik anlamı halihazırda bilinmemektedir.

Dağılım:

Fidaksomisin emiliminin çok sınırlı olması nedeniyle, insanlardaki dağılım hacmi bilinmemektedir.

Biyotransformasyon:

Fidaksomisin sistemik absorpsiyonunun düşük seviyelerde olması nedeniyle, plazmadaki metabolitlere ilişkin kapsamlı herhangi bir analiz yapılmamıştır. Ana metaboliti OP-1118, izobütiril ester hidroliziyle oluşur. *In vitro* metabolizma çalışmaları, OP-1118 oluşumunun CYP450 enzimlerine bağımlı olmadığını göstermiştir. Bu metabolit aynı zamanda antimikrobiyal etkililik gösterir (bkz. bölüm 5.1).

Fidaksomisin CYP450 enzimlerini *in vitro* indüklemeyi ya da inhibe etmez.

Eliminasyon:

Tek doz 200 mg fidaksomisin uygulamasını takiben, uygulanan dozun büyük bölümü (%92'nin üzerinde) feçeste fidaksomisin veya metaboliti OP-1118 (%66) olarak bulunmuştur. Sistemik olarak mevcut fidaksomisin ana atılım yolları karakterize edilmemiştir. İdrarla atılımı ihmal edilebilir düzeydedir (<%1). İnsan idrarında OP-1118'in yalnızca çok düşük seviyeleri tespit edilirken, fidaksomisin hiç saptanmamıştır. Fidaksomisin yarılanma ömrü yaklaşık 8-10 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalar:

Plazma seviyelerinin yaşlılarda yükseldiği görülmektedir (yaş ≥ 65). Fidaksomisin ve OP-1118 seviyeleri, ≥ 65 yaş hastalarda, <65 yaş hastalar ile karşılaştırıldığında yaklaşık 2 kat daha yüksek

bulunmuştur. Bu farkın klinik olarak anlamlı olduğu düşünülmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Faz 3 çalışmalarında aktif kronik hepatik siroz öyküsü bulunan hastalardaki sınırlı veriler, sirozu olmayan hastalarda görülen seviyelere kıyasla fidaksomisin ve OP-1118'in medyan plazma seviyelerinin yaklaşık 2-3 kat daha yüksek olabileceğini göstermiştir.

Böbrek yetmezliği:

Sınırlı veriler, fidaksomisin veya OP-1118 plazma konsantrasyonları bakımından böbrek fonksiyonu azalmış hastalar (kreatinin klirensi < 50 ml/dak) ve böbrek fonksiyonu normal hastalar (kreatinin klirensi $\geq$ 50 ml/dak) arasında majör herhangi bir fark olmadığını öne sürmektedir.

Cinsiyet, ağırlık ve ırk:

Sınırlı veriler, cinsiyet, ağırlık ve ırk faktörlerinin fidaksomisin veya OP-1118 plazma konsantrasyonları üzerinde hiçbir majör etkisinin olmadığını ortaya koymaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik dışı veriler, güvenlik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi, genotoksikite ve üreme toksisitesi üzerine yapılan konvansiyonel çalışmalara dayanarak, insanlara yönelik hiçbir özel tehlike ortaya koymamıştır.

Üreme ve fertilite parametreleri, intravenöz fidaksomisin ile 6,3 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda fidaksomisin ile tedavi edilen sıçanlarda, istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir farklılık olmadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet:

Mikrokristalin selüloz
Prejelatinize nişasta (mısır)
Hidroksipropil selüloz
Bütillenmiş hidroksitoluen
Sodyum nişasta glikolat
Magnezyum stearat

Film Kaplama:

Polivinil alkol
Titanyum dioksit (E171)
Talk
Polietilen glikol
Lesitin (Soya)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 Ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Alu/Alu folyo blisterlerde 20 x 1 film kaplı tablet (her bir blisterde 10 film kaplı tablet; karton başına 2 blister).

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

EİP Eczacıbaşı İlaç Pazarlama A.Ş.
Büyükdere Caddesi Ali Kaya Sokak No:5
34394 Levent/Şişli, İstanbul
Tel: 0 212 350 80 00
Faks: 0 212 350 84 64

8. RUHSAT NUMARASI

2021/228

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.08.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.....