

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

DIFICLIR 200 mg, comprimé pelliculé

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de fidaxomicine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé de forme oblongue de 14 mm, de couleur blanche à blanchâtre, portant la mention « FDX » gravée sur une face et « 200 » sur l'autre face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

DIFICLIR comprimés pelliculés est indiqué dans le traitement des infections à *Clostridioides difficile* (ICD), appelées également diarrhées associées à *C. difficile* (DACD) chez les patients adultes et chez les patients pédiatriques pesant au moins 12,5 kg (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

##### *Adultes*

#### Schéma standard

La dose recommandée est de 200 mg (un comprimé) deux fois par jour (une fois toutes les 12 heures) pendant 10 jours (voir rubrique 5.1).

DIFICLIR 40 mg/ml granulés pour suspension buvable peut être utilisé chez les patients adultes ayant des difficultés à avaler les comprimés.

#### Schéma prolongé-pulsé

Fidaxomicine 200 mg comprimé administré deux fois par jour du jour 1 au jour 5 (pas de prise de comprimé le jour 6) puis une fois tous les deux jours du jour 7 au jour 25 (voir rubrique 5.1).

Si une dose a été oubliée, elle doit être prise dès que possible ou, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, le comprimé oublié ne doit pas être pris.

#### Populations particulières

##### *Population âgée*

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire (voir rubrique 5.2).

### *Insuffisance rénale*

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire. Du fait des données cliniques limitées dans cette population, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire. Du fait des données cliniques limitées dans cette population, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### Population pédiatrique

La dose recommandée chez les patients pédiatriques pesant au moins 12,5 kg est de 200 mg à administrer deux fois par jour (une fois toutes les 12 heures) pendant 10 jours, en utilisant les comprimés pelliculés ou les granulés pour suspension buvable.

Une diminution des doses est recommandée chez les patients pesant moins de 12,5 kg. Se référer au RCP DIFICLIR 40mg/ml granulés pour suspension buvable.

### Mode d'administration

DIFICLIR est utilisé par voie orale.

Les comprimés pelliculés doivent être administrés entiers avec de l'eau.

Ils peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité, y compris des angioedèmes sévères, ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Si une réaction allergique sévère survient durant le traitement par la fidaxomicine, le médicament doit être arrêté et des mesures appropriées doivent être prises.

Chez certains patients ayant présenté des réactions d'hypersensibilité, des antécédents d'allergie aux macrolides ont été rapportés. La fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant une allergie connue aux macrolides.

### Insuffisance rénale et hépatique

Du fait des données cliniques limitées, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 5.2).

### Colite pseudo-membraneuse, ICD fulminante ou engageant le pronostic vital

Du fait des données cliniques limitées, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une colite pseudo-membraneuse ou une ICD fulminante ou engageant le pronostic vital.

### Administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P (P-gp) tels que la ciclosporine, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le vérapamil, la dronédarone et l'amiodarone est déconseillée (voir rubriques 4.5 et 5.2). Dans les cas où la fidaxomicine est administrée de manière concomitante avec des inhibiteurs puissants de la glycoprotéine P, la prudence est recommandée.

#### Population pédiatrique

Seul un patient pédiatrique âgé de moins de 6 mois a été exposé à la fidaxomicine au cours des essais cliniques. Par conséquent, les patients âgés de moins de 6 mois doivent être traités avec prudence.

La recherche de *C. difficile* ou de sa toxine n'est pas recommandée chez l'enfant âgé de moins de 1 an en raison du taux élevé de colonisation asymptomatique, sauf en cas de diarrhée sévère avec des facteurs de risque de stase tels que la maladie de Hirschsprung, une atrésie anale opérée ou d'autres troubles sévères de la motilité. D'autres étiologies devraient toujours être recherchées et l'entérocolite à *C. difficile* doit être documentée.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### Effet des inhibiteurs de la P-gp sur la fidaxomicine

La fidaxomicine est un substrat de la P-gp. L'administration concomitante de doses uniques de ciclosporine A, un inhibiteur de la P-gp, et de fidaxomicine chez des sujets sains, augmente la  $C_{max}$  et l'ASC de la fidaxomicine respectivement de 4 et 2 fois, et la  $C_{max}$  et l'ASC du métabolite actif principal OP-1118 respectivement de 9,5 et 4 fois. Sans pouvoir conclure sur la pertinence clinique de cette augmentation d'exposition, l'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la P-gp tels que la ciclosporine, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, le vérapamil, la dronédarone et l'amiodarone est déconseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Effet de la fidaxomicine sur les substrats de la P-gp

La fidaxomicine peut être un inhibiteur faible à modéré de la P-gp intestinale. La fidaxomicine (200 mg deux fois par jour) a présenté un faible effet, mais sans pertinence clinique, sur l'exposition à la digoxine. Cependant, un effet plus important sur des substrats de la P-gp présentant une biodisponibilité plus faible, plus sensible à l'inhibition de la P-gp intestinale, tels que le dabigatran etexilate, ne peut pas être exclu.

#### Effet de la fidaxomicine sur d'autres transporteurs

La fidaxomicine n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à la rosuvastatine, substrat des transporteurs OATP2B1 et BCRP. La co-administration de 200 mg de fidaxomicine deux fois par jour avec une prise unique de 10 mg de rosuvastatine chez des sujets sains, n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur l'ASC<sub>inf</sub> de la rosuvastatine.

#### Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de donnée sur l'utilisation de la fidaxomicine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de la fidaxomicine pendant la grossesse.

### Allaitement

Aucune donnée n'est disponible sur l'excrétion de la fidaxomicine et de ses métabolites dans le lait maternel. Bien qu'aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons allaités ne soit attendu dans la mesure où l'exposition systémique à la fidaxomicine est faible, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il convient soit d'interrompre l'allaitement, soit d'interrompre/d'exclure le traitement par la fidaxomicine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

### Fertilité

Dans les études menées chez le rat, la fidaxomicine n'a pas eu d'effets sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

DIFICLIR n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les effets indésirables les plus fréquents sont les suivants : vomissements (1,2%), nausées (2,7%) et constipation (1,2%).

### Tableau listant les effets indésirables

Le tableau 1 présente les effets indésirables associés à la fidaxomicine administrée en deux prises par jour dans le traitement de l'infection à *C. difficile*, rapportés chez au moins 2 patients ; les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes.

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 : Effets indésirables**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquents	Peu fréquents	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		rash, prurit	réactions d'hypersensibilité (angioedème, dyspnée)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		diminution de l'appétit	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquents	Peu fréquents	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux		étourdissements, céphalées, dysgueusie	
Affections gastro-intestinales	vomissements, nausées, constipation	météorisme abdominal, flatulences, sécheresse buccale	

#### Description des effets indésirables observés

Des réactions d'hypersensibilité aiguës, telles que des angioedèmes ou des dyspnées, ont été rapportées après commercialisation (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la fidaxomicine ont été évaluées chez 136 patients de la naissance à moins de 18 ans. Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants soient les mêmes que chez les adultes. En plus des effets indésirables présentés dans le tableau 1, deux cas d'urticaire ont été rapportés.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

Aucun effet indésirable lié à un surdosage aigu n'a été rapporté pendant les études cliniques ou dans les données obtenues après commercialisation. Cependant, la survenue potentielle d'effets indésirables ne peut pas être exclue et des mesures générales symptomatiques sont recommandées.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antidiarrhéiques, anti-inflammatoires et anti-infectieux intestinaux, antibiotiques.

Code ATC : A07AA12

#### Mécanisme d'action

La fidaxomicine est un antibiotique appartenant à la classe des antibactériens macrocycliques. La fidaxomicine est bactéricide et inhibe la synthèse de l'ARN par l'ARN polymérase bactérienne. Elle interfère avec l'ARN polymérase sur un site distinct de celui des rifamycines. L'inhibition de l'ARN polymérase clostridiale se produit à une concentration 20 fois inférieure à celle nécessaire pour l'inhibition de l'enzyme d'*E. coli* (1 µM versus 20 µM), ce qui explique en partie la spécificité importante de l'activité de la fidaxomicine. La fidaxomicine inhibe la sporulation de *C. difficile in vitro*.

#### Rapport Pharmacocinétique / Pharmacodynamique (PK/PD)

La fidaxomicine étant un médicament d'action locale, le rapport PK/PD systémique ne peut pas être établi ; cependant, les données *in vitro* montrent que la fidaxomicine exerce une activité bactéricide temps-dépendante et suggèrent que la valeur du temps > CMI pourrait être le paramètre le plus prédictif de l'efficacité clinique.

### Concentrations critiques

La fidaxomicine est un médicament d'action locale qui ne peut pas être utilisé pour traiter les infections systémiques ; la détermination d'une concentration critique clinique n'est donc pas pertinente. Pour le couple fidaxomicine-*C. difficile*, la valeur du seuil épidémiologique qui sépare la population sauvage des isolats présentant une résistance acquise, est  $\geq 1,0$  mg/l.

### Spectre d'activité antimicrobienne

La fidaxomicine est un antibiotique à spectre antimicrobien étroit qui présente une activité bactéricide sur *C. difficile*. Les CMI<sub>90</sub> de la fidaxomicine et de son principal métabolite, l'OP-1118, pour *C. difficile* sont respectivement de 0,25 mg/l et 8 mg/l. La fidaxomicine n'a pas d'activité intrinsèque sur les bactéries à Gram négatif.

### Effet sur la flore intestinale

Des études ont montré que le traitement par la fidaxomicine n'a pas d'impact sur les concentrations fécales des *Bacteroides* ou des autres composants majeurs du microbiote chez les patients présentant une ICD.

### Mécanismes de résistance

Aucun élément transférable conférant une résistance à la fidaxomicine n'a encore été décrit. De plus, aucune résistance croisée n'a été identifiée avec les autres classes d'antibiotiques incluant les  $\beta$ -lactamines, les macrolides, le métronidazole, les quinolones, la rifampicine et la vancomycine. Des mutations spécifiques de l'ARN polymérase sont associées à une diminution de la sensibilité à la fidaxomicine.

### Efficacité clinique chez les adultes

L'efficacité de la fidaxomicine a été évaluée dans deux études pivots de phase III, randomisées, en double-aveugle (études 003 et 004). La fidaxomicine a été comparée à la vancomycine administrée par voie orale. Le critère d'évaluation principal était la guérison clinique évaluée après 12 jours. La non-infériorité de la fidaxomicine par rapport à la vancomycine a été démontrée dans les deux études (voir Tableau 2).

**Tableau 2 Résultats combinés des études 003 et 004**

<b>Per Protocole (PP)</b>	<b>Fidaxomicine (200mg 2 fois/jour pendant 10 jours)</b>	<b>Vancomycine (125mg 4 fois/jour pendant 10 jours)</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%*</b>
Guérison clinique	91,9% (442/481 patients)	90,2% (467/518 patients)	(-1.8, 5.3)
<b>Intention de traiter modifiée (mITT)</b>	<b>Fidaxomicine (200mg 2 fois/jour)</b>	<b>Vancomycine (125mg 4 fois/jour)</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%*</b>
Guérison clinique	87,9% (474/539 patients)	86,2% (488/566 patients)	(-2.3, 5.7)

\*pour la différence de traitement

Le taux de récurrences survenant dans les 30 jours après traitement a été évalué en critère secondaire. Le taux de récurrences (y compris les rechutes) était significativement plus bas avec la fidaxomicine (14,1 % *versus* 26,0 %, IC à 95 % [-16,8 %, -6,8 %]). Cependant, ces essais n'ont pas été planifiés pour démontrer la prévention d'une réinfection par une nouvelle souche bactérienne.

*Description de la population de patients dans les essais cliniques pivots menés chez les adultes*

Au cours des deux essais cliniques pivots menés chez des patients atteints d'une ICD, 47,9 % (479/999) des patients (population per protocole) étaient âgés de 65 ans et plus et 27,5 % (275/999) des patients ont reçu des traitements antibiotiques concomitants pendant la durée de l'étude. A l'inclusion, 24 % des patients présentaient au moins un des trois critères qui permettent d'évaluer la gravité de la maladie, à savoir : température corporelle > 38,5°C, taux de leucocytes > 15 000 ou créatinine ≥ 1,5 mg/dl. Les patients présentant une colite fulminante et ceux ayant des épisodes multiples d'ICD (définis comme plus d'un épisode antérieur au cours des 3 mois précédents) ont été exclus de ces études.

*Essai mené avec le schéma prolongé-pulsé de fidaxomicine (EXTEND)*

EXTEND était une étude menée en ouvert, randomisée qui a comparé un schéma prolongé-pulsé de fidaxomicine à la vancomycine administrée par voie orale. Le critère d'évaluation principal était la guérison clinique persistante 30 jours après la fin du traitement (Jour 55 pour la fidaxomicine, Jour 40 pour la vancomycine). La guérison clinique persistante 30 jours après la fin du traitement était significativement plus élevée pour la fidaxomicine *vs.* la vancomycine (voir Tableau 3).

**Tableau 3 Résultats de l'étude EXTEND**

<b>Intention de traiter modifiée (mITT)</b>	<b>Fidaxomicine (200mg 2 fois/jour pendant 5 jours puis 200mg tous les 2 jours)</b>	<b>Vancomycine (125mg 4 fois/jour pendant 10 jours)</b>	<b>Intervalle de confiance à 95%*</b>
Guérison clinique 30 jours après la fin du traitement	70,1% (124/177 patients)	59,2% (106/179 patients)	(1.0, 20.7)

\*pour la différence de traitement

*Description de la population de patients dans l'essai mené avec le schéma prolongé-pulsé de fidaxomicine*

L'essai a été mené chez des adultes âgés de 60 ans et plus. L'âge médian des patients était de 75 ans. 72% (257/356) avait reçu d'autres antibiotiques au cours des 90 derniers jours. 36,5 % avait une infection grave.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la fidaxomicine chez des patients pédiatriques de la naissance à moins de 18 ans ont été évaluées dans une étude multicentrique, en aveugle pour l'investigateur, randomisée, menée en groupes parallèles, dans laquelle 148 patients ont été randomisés soit dans le bras fidaxomicine soit dans le bras vancomycine selon un ratio 2 :1. Au total, 30,49, 40 et 29 patients ont été randomisés dans les groupes d'âges respectivement, de la naissance à < 2 ans, 2 à < 6 ans, 6 à < 12 ans et 12 à < 18 ans. La réponse clinique confirmée 2 jours après la fin du traitement était similaire entre le groupe fidaxomicine et le groupe vancomycine (77,6% *versus* 70,5% avec une différence de 7,5% et un IC à 95% pour la différence de [-7,4%, 23,9%]). Le taux de récurrences 30 jours après la fin du traitement était numériquement plus bas avec la fidaxomicine (11,8% *versus* 29,0%), mais la différence n'est pas statistiquement significative (différence de -15,8% et un IC à 95% pour la différence de [-34,5%, 0,5%]). Les deux traitements présentaient un profil de sécurité d'emploi similaire.

**5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Absorption

La biodisponibilité chez l'homme est inconnue. Après administration de 200 mg de fidaxomicine chez des adultes sains, la  $C_{max}$  est d'environ 9,88 ng/ml et l' $ASC_{0-t}$  de 69,5 ng.h/ml, avec un  $T_{max}$  de 1,75 heure. Chez les patients présentant une ICD, les pics moyens de concentrations plasmatiques de la fidaxomicine et de son principal métabolite, l'OP-1118, ont tendance à être 2 à 6 fois plus élevées que chez les adultes sains. L'accumulation de la fidaxomicine ou de l'OP-1118 dans le plasma après l'administration de 200 mg de fidaxomicine toutes les 12 heures pendant 10 jours, était très limitée.

Les  $C_{max}$  plasmatiques de la fidaxomicine et de l'OP-1118 ont été inférieures de 22 % et 33 % après l'administration avec un repas à haute teneur en graisses par rapport à une administration à jeun, mais l'exposition ( $ASC_{0-t}$ ) a été équivalente.

La fidaxomicine et le métabolite OP-1118 sont des substrats de la P-gp.

Des études *in vitro* ont montré que la fidaxomicine et le métabolite OP-1118 sont des inhibiteurs des transporteurs BCRP, MRP2 et OATP2B1, mais il n'a pas été établi qu'ils en soient des substrats. Dans les conditions d'utilisation clinique, la fidaxomicine n'a pas d'effet cliniquement pertinent sur l'exposition à la rosuvastatine, substrat des transporteurs OATP2B1 et BCRP (voir rubrique 4.5). La pertinence clinique de l'inhibition de MRP2 n'est pas encore connue.

### Distribution

Du fait de l'absorption très limitée de la fidaxomicine, le volume de distribution chez l'homme est inconnu.

### Biotransformation

Aucune analyse approfondie des métabolites dans le plasma n'a été réalisée en raison des niveaux faibles d'absorption systémique de la fidaxomicine. Un métabolite principal, l'OP-1118, est formé par hydrolyse de l'ester d'isobutyryle. Les études de métabolisme *in vitro* ont montré que la formation d'OP-1118 est indépendante des enzymes du CYP450. Ce métabolite possède également une activité antimicrobienne (voir rubrique 5.1).

La fidaxomicine n'exerce aucune activité inductrice ou inhibitrice sur les enzymes du CYP450 *in vitro*.

### Élimination

Après une dose unique de 200 mg de fidaxomicine, la majorité de la dose administrée (plus de 92 %) se retrouve dans les fèces sous forme de fidaxomicine ou de son métabolite OP-1118 (66 %). La principale voie d'élimination de la fidaxomicine disponible au niveau systémique n'a pas été caractérisée. L'élimination dans les urines est négligeable (moins de 1 %). La fidaxomicine n'est pas détectable dans les urines humaines et l'OP-1118 n'est retrouvé qu'en très faibles quantités. La demi-vie de la fidaxomicine est d'environ 8 à 10 heures.

### Populations particulières

#### *Personnes âgées*

Les concentrations plasmatiques semblent être plus élevées chez les sujets âgés ( $\geq 65$  ans). Les concentrations de fidaxomicine et d'OP-1118 étaient environ 2 fois plus élevées chez les patients âgés de 65 ans ou plus que chez ceux de moins de 65 ans. Cette différence n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

#### *Population pédiatrique*

Après administration de comprimés pelliculés, la concentration plasmatique moyenne (Ecart Type) chez les patients pédiatriques âgés de 6 à moins de 18 ans était de 48,53 (69,85) ng/ml et de 143,63 (286,31)



ng/ml respectivement pour la fidaxomicine et son principal métabolite, l'OP-1118, entre 1 et 5 heures après l'administration.

#### *Maladie inflammatoire chronique de l'intestin*

Les données d'une étude menée en ouvert avec un seul bras de traitement chez des patients adultes présentant une ICD avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) concomitante n'ont pas identifié de différence majeure dans les concentrations plasmatiques de fidaxomicine ou de son principal métabolite, l'OP-1118, chez les patients avec une MICI en comparaison à celles de patients sans MICI provenant d'autres études. Les concentrations plasmatiques maximales de fidaxomicine et de l'OP-1118 chez les patients présentant une ICD avec une MICI concomitante ont été comprises dans l'intervalle des concentrations retrouvées chez des patients présentant une ICD sans MICI.

#### *Insuffisance hépatique*

Des données limitées chez des patients adultes présentant une cirrhose hépatique chronique inclus dans les études de phase III ont montré que les concentrations plasmatiques médianes de fidaxomicine et d'OP-1118 peuvent être environ 2 et 3 fois plus élevées respectivement que chez les patients non cirrhotiques.

#### *Insuffisance rénale*

Des données limitées chez des patients adultes ne suggèrent aucune différence majeure des concentrations plasmatiques de fidaxomicine et d'OP-1118 entre les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine <50 ml/min) et les patients ayant une fonction rénale normale (clairance de la créatinine ≥50 ml/min).

#### *Sexe, poids et groupe ethnique*

Des données limitées suggèrent que le sexe, le poids et le groupe ethnique n'ont pas d'influence majeure sur la concentration plasmatique de fidaxomicine et d'OP-1118.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité par administration répétée, de génotoxicité, et de toxicité sur les fonctions de la reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études d'embryo-foetotoxicité et de fertilité n'ont pas montré de différence statistiquement significative chez des rats et des lapins traités avec la fidaxomicine par voie intraveineuse jusqu'à la dose de 6,3 mg/kg/jour.

Aucune toxicité d'organes cibles n'a été observée chez les animaux juvéniles, et aucun risque potentiel n'a été observé dans les études non cliniques pour la population pédiatrique.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline  
Amidon pré-gélatinisé (maïs)  
Hydroxypropylcellulose  
Butylhydroxytoluène  
Glycolate d'amidon sodique  
Stéarate de magnésium

Pelliculage :

Alcool polyvinylique  
Dioxyde de titane (E171)  
Talc  
Polyéthylèneglycol  
Lécithine (de soja)

**6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

**6.3 Durée de conservation**

3 ans.

**6.4 Précautions particulières de conservation**

Pas de précautions particulières de conservation.

**6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

100 x 1 comprimé pelliculé sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (Aluminium/Aluminium).

20 x 1 comprimé pelliculé sous plaquettes thermoformées pour délivrance à l'unité (Aluminium/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**6.6 Précautions particulières d'élimination**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Tillotts Pharma GmbH  
Warmbacher Strasse 80  
79618 Rheinfeldern  
Allemagne

**8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

EU/1/11/733/003-004

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 05 décembre 2011

Date de dernier renouvellement : 22 août 2016

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

1 décembre 2023.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.