



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7365

BUENOS AIRES, 11 JUL 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019539-13-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MSD ARGENTINA S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

7 3 6 5

150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Registro y Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 de fecha 16 de diciembre de 2015.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7365

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial DIFICID y nombre/s genérico/s FIDAXOMICINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por MSD ARGENTINA S.R.L., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7 3 6 5

norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º- Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-019539-13-0

DISPOSICIÓN N°: 7 3 6 5

Dr. ROBERTO LEDE  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°: **7 3 6 5**

Nombre comercial: DIFICID

Nombre/s genérico/s: FIDAXOMICINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PANTHEON INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 2100 SYNTEX COURT,  
MISSISSAUGA, L5N 7K9, ONTARIO, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: PARQUE INDUSTRIAL  
PILAR, RUTA KM 60, CALLE 8 S/N PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: DIFICID.

Clasificación ATC: A07AA12.

Indicación/es autorizada/s: Fidaxomicina está indicado en adultos (mayor o igual  
a 18 años de edad) para el tratamiento de la infección por Clostridium difficile  
(ICD). Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al fármaco y mantener



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

7 3 6 5

la efectividad de Fidaxomicina y otros fármacos antibacterianos, se debe usar únicamente para el tratamiento de infecciones causadas por Clostridium difficile en forma probada o con un alto grado de sospecha.

Concentración/es: 200 mg DE FIDAXOMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FIDAXOMICINA 200 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 76.7 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 16 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 40.0 mg, BUTILHIDROXITOLUENO 0.3 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 14 mg, OPADRY II BLANCO 85G18490 10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 MESES.

Forma de conservación: ENTRE 15°C y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: CANADA

País de procedencia: CANADA

País de consumo de la especialidad medicinal integrante del Anexo I del Decreto



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

150/92: CANADA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: PANTHEON INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA,  
L5N 7K9, ONTARIO, CANADA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: PARQUE INDUSTRIAL  
PILAR, RUTA KM 60, CALLE 8 S/N PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN Nº:

**7 3 6 5**

**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

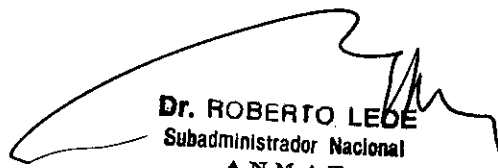


Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 7365

  
**Dr. ROBERTO LEDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



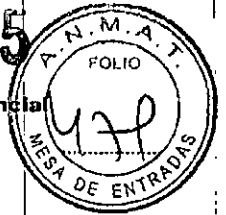


11 JUL. 2016

7365



Confidencial



## PROYECTO DE RÓTULO

**DIFICID®**

**Fidaxomicina 200 mg**

Comprimidos recubiertos- Vía oral  
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

### FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene: **Fidaxomicina 200 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 76,7 mg; Almidón pregelatinizado 40,0 mg; Hidroxipropilcelulosa 16,0 mg; Butilhidroxitolueno 0,3 mg; Almidón glicolato de sodio 14,0 mg; Estearato de magnesio 3,0 mg; Opadry® II blanco 85G18490 (Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado; Dióxido de titanio; Talco; Polietilenglicol 3350; Lecitina de soja) 10,0 mg.

### PRESENTACION

Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos

### FORMA DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C), en su envase original. Proteger de la luz directa.

**MANTENER ESTE MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

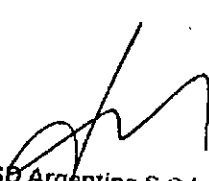
**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: .....

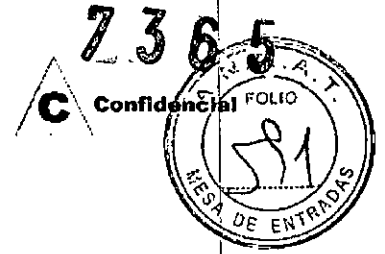
Elaborado por: **Patheon Inc.**, 2100 Syntex Court, Mississauga, L5N 7K9, Ontario, Canadá.  
INDUSTRIA CANADIENSE.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.  
[www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Aprobado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balenas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



## INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

### DIFICID®

Fidaxomicina 200 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

#### FÓRMULA:

Cada comprimido recubierto contiene: **Fidaxomicina 200 mg**. Excipientes: Celulosa microcristalina 76,7 mg; Almidón pregelatinizado 40,0 mg; Hidroxipropilcelulosa 16,0 mg; Butilhidroxitolueno 0,3 mg; Almidón glicolato de sodio 14,0 mg; Estearato de magnesio 3,0 mg; Opadry® II blanco 85G18490 (Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado; Dióxido de titanio; Talco; Polietilenglicol 3350; Lecitina de soja) 10,0 mg.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Código ATC: A07AA12

Antibiótico macrocíclico.

#### INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

DIFICID (fidaxomicina) está indicado en adultos ( $\geq 18$  años de edad) para el tratamiento de la infección por *Clostridium difficile* (ICD).

Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al fármaco y mantener la efectividad de DIFICID y otros fármacos antibacterianos, DIFICID se debe usar únicamente para el tratamiento de infecciones causadas por *Clostridium difficile* en forma probada o con un alto grado de sospecha.

#### Geriatría ( $\geq 65$ años de edad):

En pacientes mayores se observó una mayor exposición sistémica al fármaco en comparación con aquellos  $< 65$  años de edad, pero la magnitud del aumento no se consideró clínicamente significativa (ver *Características farmacológicas, Poblaciones y condiciones especiales, Geriatría*). No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes mayores.

#### Pediatría ( $< 18$ años de edad):

No se estableció la seguridad y eficacia de DIFICID en pacientes menores a 18 años de edad. No se dispone de datos.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### Propiedades farmacodinámicas

Fidaxomicina actúa en forma local sobre el *C. difficile* en el tracto gastrointestinal con mínima absorción sistémica y concentraciones fecales en el colon que superan la  $CIM_{90}$  del *C. difficile* a través de su intervalo de administración. Como agente tópico, no se puede establecer la relación farmacocinética/farmacodinámica sistémica; sin embargo los datos *in*

MSD Argentina S.A. S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Página 1 de 18

MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



*in vitro* muestran que fidaxomicina presenta actividad bactericida dependiente del tiempo sugiere que el parámetro más predictivo de eficacia clínica puede ser el tiempo que supera la concentración inhibitoria mínima (CIM).

#### Mecanismo de acción

Fidaxomicina es un antibacteriano macrocíclico de espectro reducido. Fidaxomicina es bactericida contra el *C. difficile in vitro*, con un efecto pos antibiótico de 6-10 horas. Actúa mediante la inhibición de la síntesis de ARN por la ARN polimerasa. Interfiere con la ARN polimerasa en un sitio diferente del de las rifampicinas. La inhibición de la ARN polimerasa del clostridium ocurre con una concentración 20 veces menor que aquella para la enzima de la *E. coli* (1  $\mu$ M vs. 20  $\mu$ M), explicando parcialmente la significativa especificidad de la actividad de fidaxomicina. También se demostró que fidaxomicina inhibe la esporulación del *C. difficile* y la producción de toxinas *in vitro*.

#### Propiedades farmacocinéticas

Los parámetros farmacocinéticos de fidaxomicina y su principal metabolito OP-1118 luego de una dosis única de 200 mg en hombres adultos sanos (N=14) se resumen en la Tabla 3 a continuación.

**Tabla 3 – Parámetros farmacocinéticos medios ( $\pm$  Desvío Estándar) de fidaxomicina 200 mg y OP-1118 en hombres adultos sanos**

	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	$T_{m\acute{a}x}$ (h)*	$t_{1/2}$ (h)	$ABC_{0-t}$ (ng-h/ml)	$ABC_{0-\infty}$ (ng-h/ml)
<b>Fidaxomicina</b>	5,20 $\pm$ 2,81  (n=14)	2,00 (1,00-5,00)  (n=14)	11,7 $\pm$ 4,80  (n=9)	48,3 $\pm$ 18,4  (n=14)	62,9 $\pm$ 19,5  (n=9)
<b>OP-1118</b>	12,0 $\pm$ 6,06  (n=14)	1,02 (1,00-5,00)  (n=14)	11,2 $\pm$ 3,01  (n=10)	103 $\pm$ 39,4  (n=14)	118 $\pm$ 43,3  (n=10)

\*  $T_{m\acute{a}x}$  se informa como mediana (rango).

$C_{m\acute{a}x}$ , concentración máxima observada.

$T_{m\acute{a}x}$ , tiempo hasta la concentración máxima observada.

$t_{1/2}$ , vida media de eliminación.

$ABC_{0-t}$ , área bajo la curva de concentración en el tiempo desde el tiempo 0 hasta la última concentración medida.

$ABC_{0-\infty}$ , área bajo la curva de concentración en el tiempo desde el tiempo 0 hasta el infinito.

#### Absorción

Fidaxomicina presenta una absorción sistémica mínima luego de la administración oral, con una concentración plasmática de fidaxomicina y OP-1118 en el rango de los ng/ml con dosis terapéuticas. En pacientes tratados con DIFICID con ICD en estudios controlados, las

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Página 2 de 18

MSD ARGENTINA SRL  
Farr. Alejandro H. Balonas  
CC-DIRECTOR TÉCNICO

concentraciones plasmáticas de fidaxomicina y su metabolito principal OP-1118 obtenidas dentro de la ventana de  $T_{\max}$  (1-5 horas) fueron aproximadamente 2 a 6 veces mayores que los valores de  $C_{\max}$  en adultos sanos.

Luego de la administración de DIFICID 200 mg dos veces por día durante 10 días, la concentración plasmática de OP-1118 dentro de la ventana de  $T_{\max}$  fue aproximadamente 50-80% mayor que la del Día 1, mientras que las concentraciones de fidaxomicina fueron similares en el Día 1 y en el Día 10.

Luego de la administración de un alimento de alto contenido graso, la  $C_{\max}$  media de fidaxomicina y OP-1118 en plasma fueron un 21% y 33% menor luego del alimento de alto contenido graso vs. ayuno, pero el grado de exposición ( $ABC_{0-1}$ ) fue equivalente.

### **Distribución**

Fidaxomicina está principalmente confinado al tracto gastrointestinal luego de la administración oral. En pacientes tratados con DIFICID 200 mg dos veces por día durante 10 días en estudios controlados, la concentración fecal de fidaxomicina y OP-1118 obtenida dentro de las 24 horas de la última dosis, varió entre 5,0 y 7630,0  $\mu\text{g/g}$  y 63,4-4170,0  $\mu\text{g/g}$ , respectivamente. En contraste, la concentración plasmática de fidaxomicina y OP-1118 a las 3-5 horas después de la dosis (Día 10) varió entre 0,3 y 191,0  $\text{ng/ml}$  y 1,1 y 871,0  $\text{ng/ml}$ , respectivamente. Se desconoce el volumen de distribución en seres humanos debido a la absorción muy limitada de fidaxomicina. La unión de fidaxomicina a proteínas plasmáticas es del 97%.

### **Metabolismo**

No se efectuó un análisis extenso de los metabolitos en plasma debido a los bajos niveles de absorción sistémica de fidaxomicina. Fidaxomicina se transforma principalmente por hidrólisis en éster isobutiril para formar su metabolito principal, microbiológicamente activo, OP-1118. Los estudios in vitro del metabolismo indican que la formación de OP-1118 no depende de las enzimas CYP450.

En dosis terapéuticas, OP-1118 fue el compuesto circulante predominante en adultos sanos, seguido por fidaxomicina.

### **Excreción**

Fidaxomicina se excreta principalmente en las heces. En un estudio en adultos sanos (N=11), más del 92% de la dosis se recuperó en las heces como fidaxomicina y OP-1118 luego de dosis únicas de 200 mg y 300 mg. En los seres humanos no se caracterizaron las principales vías de eliminación del fidaxomicina sistémicamente disponible. La eliminación a través de la orina es insignificante (<1%). En orina humana solamente se detectaron niveles muy bajos de OP-1118 y no se detectó fidaxomicina luego de dosis únicas de 200 mg. La vida media de fidaxomicina es de aproximadamente 8-10 horas.

### **Poblaciones y condiciones especiales**

**Geriatría:** En estudios controlados de pacientes tratados con DIFICID 200 mg dos veces por día durante 10 días, los valores medios y medianos de concentración plasmática de



MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Página 3 de 18



MSD ARGENTINA SRL  
Faym. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



fidaxomicina y OP-1118 dentro de la ventana de  $T_{\max}$  (1-5 horas) fueron aproximadamente 2-4 veces mayores en pacientes mayores ( $\geq 65$  años de edad) versus pacientes más jóvenes ( $< 65$  años de edad). A pesar de la mayor exposición en pacientes mayores, la concentración plasmática de fidaxomicina y OP-1118 permaneció en el rango de los ng/ml. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante.

**Sexo:** La concentración plasmática de fidaxomicina y OP-1118 dentro de la ventana de  $T_{\max}$  (1-5 horas) no se modificó por el sexo en los pacientes tratados con DIFICID 200 mg dos veces por día durante 10 días en estudios controlados. No se recomienda el ajuste de la dosis en base a estos parámetros.

**Insuficiencia hepática:** No se evaluó el impacto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de fidaxomicina. Dado que fidaxomicina y OP-1118 no parecen sufrir un metabolismo hepático significativo, no se prevé que la eliminación de fidaxomicina y OP-1118 se afecte en forma significativa por la insuficiencia hepática. Datos limitados de pacientes con presencia de antecedentes de cirrosis hepática crónica en estudios de Fase 3 demostraron que los niveles plasmáticos medios de fidaxomicina y OP-1118 pueden ser aproximadamente 2 y 3 veces mayores, respectivamente, que en pacientes sin cirrosis, pero los niveles plasmáticos permanecieron en el rango bajo de los ng/ml. No se recomienda el ajuste de la dosis en base a la función hepática.

**Insuficiencia renal:** En estudios controlados de pacientes tratados con DIFICID 200 mg dos veces por día durante 10 días, la concentración plasmática de fidaxomicina y OP-1118 dentro de la ventana de  $T_{\max}$  (1-5 horas) no varió por la severidad de la insuficiencia renal (en base a la depuración de creatinina) entre las categorías leve (51-79 ml/min), moderada (31-50 ml/min), y severa ( $\leq 30$  ml/min). No se recomienda el ajuste de la dosis en base a la función renal.

## Microbiología

### *Mecanismo de acción*

Fidaxomicina es un antibacteriano macrocíclico. Fidaxomicina es bactericida e inhibe la síntesis del ARN por la ARN polimerasa bacteriana. Interfiere con la ARN polimerasa en un sitio diferente al de las rifampicinas. La inhibición de la ARN polimerasa del clostridium ocurre con una concentración 20 veces menor que aquella para la enzima de la *E. coli* (1  $\mu\text{M}$  vs. 20  $\mu\text{M}$ ), explicando parcialmente la significativa especificidad de la actividad de fidaxomicin. Se demostró que fidaxomicina inhibe la esporulación del *C. difficile* y la producción de toxinas *in vitro*.

### *Espectro de actividad:*

Fidaxomicina es un fármaco antimicrobiano de espectro reducido con actividad bactericida contra el *C. difficile*. Fidaxomicina presenta una  $\text{CIM}_{90}$  de 0,25 mg/L contra el *C. difficile*. Su principal metabolito, OP-1118, presenta una  $\text{CIM}_{90}$  de 8 mg/L. Los organismos Gram negativos son intrínsecamente no susceptibles a fidaxomicin.

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Página 4 de 18

MSD ARGENTINA SKL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

**Efecto sobre la flora intestinal:**

Los estudios demostraron que el tratamiento con fidaxomicina no afecta la concentración de *Bacteroides* ni de otros componentes importantes de la microbiota de las heces de los pacientes con ICD.

**Mecanismos de disminución de la susceptibilidad a fidaxomicina:**

Estudios *in vitro* indican una baja frecuencia de resistencia espontánea a fidaxomicina en *C. difficile* (variando entre  $<1,4 \times 10^{-9}$  a  $12,8 \times 10^{-9}$ ). Una mutación específica (Val-1143-Gly) en la subunidad beta de la ARN polimerasa se asocia con una reducción de la susceptibilidad a fidaxomicina. Esta mutación se encontró después de la secuenciación en laboratorio de la cepa de *C. difficile* que se obtuvo de un paciente tratado con DIFICID que presentó recurrencia de la ICD. La cepa de *C. difficile* del paciente tratado cambió de una concentración inhibitoria mínima basal (CIM) de 0,06 µg/ml a 16 µg/ml.

**Resistencia cruzada/Sinergia/Efecto pos antibiótico:**

Fidaxomicina no demuestra *in vitro* resistencia cruzada con otras clases de fármacos antibacterianos, incluyendo macrólidos. Fidaxomicina y su metabolito principal OP-1118 no demuestran ninguna interacción antagónica con otras clases de fármacos antibacterianos. Se observaron interacciones sinérgicas de fidaxomicina y OP-1118 *in vitro* con rifampicina y rifaximina contra el *C. difficile* (valores CIM  $\leq 0,5$ ). Fidaxomicina presenta un efecto pos antibiótico vs. *C. difficile* de 6-10 horas.

**Inhibición de la esporulación del *C. difficile*:**

Fidaxomicina demostró inhibir la esporulación del *C. difficile* *in vitro*. El recuento de esporas fecales (recuento CFU/g) en pacientes que habían recibido DIFICID fue 2,3 log<sub>10</sub> menor a los 21 a 28 días posteriores al tratamiento que en aquellos pacientes que habían recibido vancomicina.

**Supresión de la producción de toxina del *C. difficile*:**

Fidaxomicina y OP-1118 suprimen la producción tanto de toxina A como de toxina B en concentraciones menores a la CIM e inhiben la expresión genética de la toxina *in vitro*. Esta supresión continúa durante una semana de cultivo.

**Prueba de susceptibilidad:**

Fidaxomicina es un fármaco tópicamente activo. No se establecieron los criterios de interpretación de la prueba de susceptibilidad *in vitro* debido a que no se identificó correlación entre el éxito clínico y la CIM de fidaxomicina necesaria para la inhibición del crecimiento de cepas de *C. difficile*. Se desarrolló un rango de control de calidad de susceptibilidad CIM *in vitro* para que los laboratorios que desean determinar la MIC puedan hacerlo.



MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Página 5 de 18



MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



7365



Confidencial



**Técnicas de dilución:**

Se pueden usar métodos cuantitativos anaeróbicos *in vitro* para determinar la CIM de fidaxomicina necesaria para inhibir el crecimiento de las cepas de *C. difficile*. La CIM suministra una estimación de la susceptibilidad de la cepa del *C. difficile* a fidaxomicin. La CIM se debe determinar usando procedimientos estandarizados. Estos métodos se basan en el método de dilución en agar o equivalente, con concentraciones de inóculo estandarizadas y concentraciones estandarizadas de polvo de fidaxomicin.

**Criterios de interpretación de la prueba de susceptibilidad:**

No se determinaron criterios de interpretación de la prueba de susceptibilidad *in vitro* para fidaxomicin. La relación de la CIM de fidaxomicina *in vitro* con la eficacia clínica de fidaxomicin contra las cepas de *C. difficile* se pueden monitorear usando resultados de susceptibilidad *in vitro* obtenidos a partir de métodos anaeróbicos estandarizados de prueba de susceptibilidad.

**Parámetros de control de calidad para pruebas de susceptibilidad:**

Se desarrollaron parámetros de control de calidad para pruebas de susceptibilidad *in vitro* para fidaxomicin para que los laboratorios que determinan la susceptibilidad de cepas de *C. difficile* a fidaxomicin pueden evaluar si la prueba de susceptibilidad se efectúa en forma correcta. Las técnicas estandarizadas de dilución requieren el uso de microorganismos de control de laboratorio para monitorear los aspectos técnicos de los procedimientos de laboratorio. El polvo estandarizado de fidaxomicina suministrará la CIM con la cepa indicada de control de calidad que se muestra en la tabla 8.

**Tabla 8 – Rangos aceptables de control de calidad para fidaxomicina**

Microorganismo	Rango CIM (µg/ml)
<i>C. difficile</i> (ATCC 700057)	0,06 – 0,25

**POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**

**Consideraciones sobre la dosis:**

Los comprimidos de DIFICID (fidaxomicina) se pueden administrar con o sin alimentos (ver *Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción, Interacción del fármaco con alimentos*).

No es necesario ajustar la dosis en adultos en base a la edad o al sexo. No se recomienda el ajuste de la dosis en base a la función renal ni en la insuficiencia hepática (ver *Advertencias y precauciones, Hígado/Vías Biliares/Páncreas y Renal*).

**Dosis recomendada y ajuste de dosis:**

La dosis recomendada en adultos  $\geq 18$  años de edad es de un comprimido de 200 mg de DIFICID en forma oral 2 veces por día durante 10 días con o sin alimentos.

**Pérdida de dosis:**

Si se pierde una dosis, se debe tomar lo antes posible. Sin embargo, si es casi la hora de la

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Página 6 de 18

  
MSD ARGENTINA SRL  
Fam. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



Confidencial



siguiente dosis, no se debe tomar una dosis adicional sino que se debe retomar el esquema regular de administración.

No se deben tomar más de 2 dosis de DIFICID (1 comprimido dos veces por día) en un período de 24 horas.

**Geriatría (≥65 años de edad):**

No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes mayores.

**Pediatría (<18 años de edad):**

No se estableció la seguridad y eficacia de DIFICID en pacientes menores a 18 años de edad. No se dispone de datos.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier componente de la formulación o componente del envase. Para un listado completo, ver *Composición*.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**No usar en infecciones sistémicas.**

Dado que la absorción sistémica de fidaxomicina es mínima, DIFICID no se debe usar para el tratamiento de infecciones sistémicas.

**Desarrollo de bacterias resistentes al fármaco:**

Es poco probable que la indicación de DIFICID en ausencia de infección por *C. difficile* probada o con alto grado de sospecha suministre beneficio al paciente, y aumenta el riesgo de desarrollo de bacterias resistentes al fármaco.

**Carcinogénesis y Mutagénesis:**

No se efectuaron estudios a largo plazo de carcinogenicidad para evaluar el potencial carcinogénico de fidaxomicina. Bajo las condiciones de prueba, fidaxomicina no fue mutagénico en el Ensayo de Ames ni mostró aumento biológicamente significativo en el daño al ADN en ensayo de micronúcleo de rata y cometa. Sin embargo, fidaxomicina fue clastogénico en células de ovario de hámster chino.

**Cardiovascular:**

Se midieron los parámetros del electrocardiograma (ECG) e intervalos QT (QTc) en pacientes que participaron en estudios de Fase 3. No se observaron modificaciones clínicamente significativas desde el nivel inicial hasta el fin del tratamiento en los parámetros medios del ECG. No se observó evidencia de prolongación del QTc con el tratamiento con DIFICID ni se observó asociación entre prolongación del QTc y niveles plasmáticos de fidaxomicina u OP-1118, su metabolito principal.

En un estudio electrofisiológico *in vitro*, fidaxomicina y su principal metabolito, OP-1118, no presentaron efectos sobre el canal hERG.

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Página 7 de 18

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



**Gastrointestinal:**

Debido a la existencia de limitados datos clínicos, DIFICID se debe usar con precaución en pacientes con colitis pseudomembranosa, fulminante o ICD potencialmente fatal.

No existen datos en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria concomitante. DIFICID se debe usar con precaución en estos pacientes, debido al riesgo de aumento de la absorción y potencial riesgo de eventos adversos sistémicos.

No se estudiaron pacientes con más de un episodio previo de ICD dentro de los 3 meses previos al inicio del tratamiento.

**Enfermedad intestinal inflamatoria y colitis pseudomembranosa:**

Se carece de información en pacientes con enfermedades intestinales inflamatorias y se dispone solamente de escasos datos en pacientes con colitis pseudomembranosa. En consecuencia, DIFICID debe usarse con precaución en tales pacientes.

**Hígado/Vías Biliares/Páncreas:**

Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática severa. Los pacientes con insuficiencia hepática severa pueden presentar un aumento de la exposición a DIFICID. Por este motivo, DIFICID se debe usar con precaución en estos pacientes.

**Hipersensibilidad:**

Se informaron reacciones agudas de hipersensibilidad tal como disnea, erupción, prurito y angioedema de la boca, garganta y cara con fidaxomicina. Si ocurre una reacción de hipersensibilidad severa, DIFICID se debe suspender y se debe instituir el tratamiento adecuado.

Algunos pacientes con reacciones de hipersensibilidad también informaron antecedentes de alergia a macrólidos. Los médicos que indiquen DIFICID a pacientes con alergia conocida a macrólidos deben estar atentos a la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad.


**Renal:**

Existen datos clínicos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa. Por lo tanto, DIFICID se debe usar con precaución en tales pacientes.

**Poblaciones especiales:****Embarazo**

No se dispone de datos sobre el uso de DIFICID en mujeres embarazadas. Se efectuaron estudios sobre reproducción en ratas y conejos por vía endovenosa en dosis de hasta 12,6 y 7 mg/kg, respectivamente. Las exposiciones plasmáticas ( $ABC_{0-1}$ ) con estas dosis fueron de aproximadamente 200 y 66 veces la exposición humana con el nivel de dosis terapéutico, respectivamente, y no revelaron evidencia de lesiones en el feto debidas a fidaxomicina.

Dado que los estudios sobre reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en seres humanos, DIFICID no se debe usar durante el embarazo excepto que los beneficios previstos para la madre superen el potencial riesgo para el feto.



MSD Argentina S.R.L.  
José Narone  
Apoderado

**Lactancia**

Se desconoce si fidaxomicina se excreta en la leche humana. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche humana, DIFICID no se debe administrar a las mujeres en lactancia excepto que los beneficios previstos para la madre superen el potencial riesgo para el lactante.

**Pediatría (<18 años de edad)**

No se estableció la seguridad ni la efectividad de DIFICID en pacientes <18 años de edad.

**Geriatría (≥65 años de edad)**

Del número total de pacientes con ICD inscritos en los estudios controlados de DIFICID, prácticamente la mitad (272; 48,2%) de los pacientes tratados con DIFICID tenían 65 años de edad o más. En estudios controlados, los pacientes mayores (≥65 años de edad) presentaron concentraciones plasmáticas mayores de fidaxomicina y su metabolito principal, OP-1118, versus los pacientes más jóvenes (<65 años de edad) (ver *Características farmacológicas, Poblaciones y condiciones especiales, Geriatría*). Sin embargo, la magnitud del aumento en la exposición en pacientes mayores no se consideró clínicamente significativa.

No se recomienda el ajuste de la dosis en pacientes mayores.

**INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN****Resumen**

El metabolismo de fidaxomicina no depende principalmente de las enzimas del citocromo P450 (CYP) humanas y fidaxomicina no induce ni inhibe estas enzimas *in vitro*.

*In vitro*, fidaxomicina y su principal metabolito, OP-1118, son sustratos e inhibidores del transportador de eflujo glucoproteína P (P-gp), expresada en el tracto gastrointestinal. *In vivo* los datos sugieren que fidaxomicina puede ser un inhibidor leve a moderado de la P-gp intestinal.

**Interacciones entre fármacos**

*In vivo* en voluntarios sanos, fidaxomicina no presentó un efecto clínicamente relevante sobre el sustrato de la CYP2C9 warfarina, el sustrato de la CYP3A4/5 midazolam, ni del sustrato de la CYP2C19 omeprazol. En base a estos resultados, no se justifica un ajuste de la dosis cuando DIFICID se administra en forma concomitante con compuestos sustratos de la CYP.

La ciclosporina es un inhibidor de múltiples transportadores, incluyendo la P-gp. Cuando se administró ciclosporina en forma concomitante con DIFICID en voluntarios adultos sanos, la concentración plasmática de fidaxomicina y OP-1118 aumentó en forma significativa, pero permaneció en el rango de ng/ml. La concentración de fidaxomicina y OP-1118 también puede disminuir en el sitio de acción (es decir, tracto gastrointestinal) mediante la inhibición de la P-gp; sin embargo, en estudios clínicos controlados en pacientes con infección por *C. difficile*, el uso concomitante de un inhibidor de la P-gp no presentó efectos atribuibles sobre

la seguridad ni el resultado del tratamiento en pacientes tratados con DIFICID. En base a estos resultados, DIFICID se puede administrar en forma concomitante con inhibidores de la P-gp y no se recomienda el ajuste de la dosis.

Cuando se administró digoxina, un sustrato de la P-gp, con DIFICID (200 mg dos veces por día) en voluntarios sanos, la  $C_{m\acute{a}x}$  y el ABC de digoxina aumentaron en un 14% y 12%, respectivamente. Este efecto de fidaxomicina sobre la exposición a digoxina no se considera clínicamente relevante. Sin embargo, no se puede excluir un efecto mayor sobre los sustratos de la P-gp con menor biodisponibilidad y que sean más sensibles a la inhibición de la P-gp intestinal.

**Tabla 1 - Interacciones entre fármacos establecidas o potenciales**

Nombre del fármaco	Ref	Efecto	Comentario clínico
<i>Inhibidores de la glucoproteína P</i>			
Ciclosporina	EC	↑ $C_{m\acute{a}x}$ , ABC de fidaxomicina	<p>La administración concomitante de dosis únicas del inhibidor, de la P-gp ciclosporina A y DIFICID en voluntarios sanos, resultó en un aumento de 4 y 2 veces en la <math>C_{m\acute{a}x}</math> y ABC de fidaxomicina, respectivamente, y un aumento de 9,5 y 4 veces en la <math>C_{m\acute{a}x}</math> y ABC del principal metabolito activo OP-1118. La concentración plasmática de fidaxomicina y OP-1118 permaneció en el rango de ng/ml.</p> <p>No se recomienda el ajuste de la dosis.</p> <p>No se investigó el efecto de fidaxomicina sobre la farmacocinética de la ciclosporina.</p>
<i>Sustratos de la glucoproteína P</i>			
Digoxina	EC	↑ $C_{m\acute{a}x}$ , ABC de digoxina	<p>La administración concomitante de digoxina con DIFICID (200 mg dos veces por día) en voluntarios sanos, resultó en un aumento de la <math>C_{m\acute{a}x}</math> de digoxina en un 14% y del ABC en un 12%. Este efecto de fidaxomicina sobre la exposición a digoxina no se considera clínicamente relevante.</p> <p>No se recomienda el ajuste de la dosis.</p>

  
 MSD Argentina S.R.L.  
 José Nerone  
 Apoderado

  
 MSD ARGENTINA SRL  
 Farm. Alejandro H. Balonas  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO



Nombre del fármaco	Ref	Efecto	Comentario clínico
<i>Sustrato de la CYP2C9</i>			
Warfarina	EC	Sin cambios	Se efectuó un estudio de interacción entre fármacos usando el sustrato de la CYP2C9 warfarina. Los resultados de este estudio indicaron que la administración concomitante de DIFICID (c/12h) no resultó en modificaciones estadísticamente significativas en la farmacocinética de warfarina. No se recomienda el ajuste de la dosis.
<i>Sustrato de la CYP3A4</i>			
Midazolam	EC	Sin cambios	Se efectuó un estudio de interacción entre fármacos usando el sustrato de la CYP3A4/5 midazolam. Los resultados de este estudio indicaron que la administración concomitante de DIFICID (c/12h) no resultó en modificaciones estadísticamente significativas en la farmacocinética de midazolam. No se recomienda el ajuste de la dosis.
<i>Sustrato de la CYP2C19</i>			
Omeprazol	EC	Sin cambios	Se efectuó un estudio de interacción entre fármacos usando el sustrato de la CYP2C19 omeprazol. Los resultados de este estudio indicaron que la administración concomitante de DIFICID (c/12h) no resultó en modificaciones estadísticamente significativas en la farmacocinética de omeprazol. No se recomienda el ajuste de la dosis.


EC = Estudio clínico

**Interacción del fármaco con alimentos**

En un estudio sobre el efecto de los alimentos que incluyó la administración de DIFICID a adultos sanos (N=28) con alimentos de alto contenido graso versus condiciones de ayuno, la  $C_{máx}$  de fidaxomicina y OP-1118 disminuyó en un 21,5% y 33,4% con alimentos versus ayunas, respectivamente, mientras que el  $ABC_{0-4}$  permaneció sin modificaciones. Como la exposición sistémica a fidaxomicina y su metabolito principal fueron equivalentes con alimentos en comparación con el ayuno, DIFICID se puede administrar con o sin alimentos.

**Interacciones entre el fármaco y fitoterápicos**

No se estudió la interacción entre el fármaco y fitoterápicos.

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerón  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Fárm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

**Interacciones del fármaco con el laboratorio**

No se estudiaron las interacciones del fármaco con el laboratorio.

**Interacciones del fármaco con el estilo de vida**

No se estudiaron las interacciones del fármaco con el estilo de vida.

**Fertilidad**

En ratas, fidaxomicina no afectó la fertilidad de machos y hembras tras la administración de dosis de 6.3 mg/kg por vía intravenosa. La exposición ( $ABC_{0,t}$ ) fue aproximadamente 100 veces mayor que en el ser humano.

**Efectos en la capacidad de conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios sobre los efectos de fidaxomicina en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Dado el perfil farmacocinético y de acontecimientos adversos de fidaxomicina, se prevé que el uso de este medicamento no afectará la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS****Resumen de reacciones adversas al fármaco**

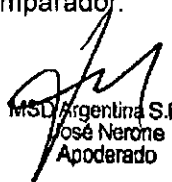
La tasa global de reacciones adversas al fármaco asignada por los investigadores clínicos como posible o definitivamente relacionadas con DIFICID en estudios clínicos de Fase 3 fue del 10,6%. Las reacciones adversas al fármaco más frecuentes en pacientes que recibieron DIFICID fueron náuseas (2,7%), constipación (1,2%), y vómitos (1,2%). La mayoría de las reacciones adversas al fármaco se informaron de severidad leve o moderada. No se informaron reacciones adversas serias al fármaco que el investigador considerara relacionadas con DIFICID en más de 1 sujeto.

La incidencia global de eventos adversos que llevaron al retiro del estudio fue similar para los grupos con DIFICID (n=33; 5,9%) y comparador (n=40; 6,9%). Los tipos de eventos adversos que resultaron en retiro del estudio fueron variados. Los vómitos fueron los eventos adversos principales que llevaron a la suspensión del fármaco en pacientes que recibieron DIFICID, y ocurrieron en una proporción del 0,5%.

Algunos pacientes (2,8%) que recibieron DIFICID durante los estudios de Fase 3 experimentaron erupción, prurito o síntomas similares a la erupción. Los síntomas informados fueron leves y autolimitados o se resolvieron con tratamiento antihistamínico.

En comparación con el comparador, mayor número de pacientes tratados con DIFICID experimentaron neutropenia (2% versus 1%) y hemorragia gastrointestinal (4% versus 2%). Sin embargo, los investigadores no consideraron estos eventos como relacionados con el fármaco.

La incidencia global de eventos adversos leves, moderados y severos fue similar para el grupo de DIFICID y comparador.



MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Página 12 de 18



MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CD-DIRECTOR TÉCNICO

**Reacciones adversas al fármaco en estudios clínicos**

Dado que los estudios clínicos se efectúan en condiciones muy específicas, la tasa de reacciones adversas que se observa en los estudios clínicos puede no reflejar las tasas que se observan en la práctica y no se deben comparar con las tasas en estudios clínicos de otros fármacos. La información sobre reacciones adversas al fármaco en estudios clínicos es útil para identificar los eventos adversos relacionados con el fármaco y para tasas aproximadas.

Se evaluó la seguridad de DIFICID 200 mg en comprimidos ingeridos dos veces por día durante 10 días en 564 pacientes con infección por *C. difficile* en dos estudios controlados con comparador activo, doble ciego, recibiendo el 86,7% de los pacientes un curso completo de tratamiento.

Las reacciones adversas al fármaco (consideradas por el investigador como posible o definitivamente relacionadas con DIFICID) que ocurrieron con una tasa  $\geq 1\%$ , se muestra en la Tabla 1 y las Reacciones Adversas al Fármaco Menos Frecuentes en Estudios Clínicos se presentan en la tabla a continuación.

**Tabla 2 – Reacciones adversas al fármaco que ocurrieron en  $\geq 1\%$  de pacientes en el grupo de DIFICID (Estudios combinados de Fase 3: Población de Seguridad)**

Clase de Sistema Orgánico Término preferido	DIFICID (N=564) n (%)	Vancomicina (N=583) n (%)
Cualquier reacción adversa al fármaco	60 (10,6)	65 (11,1)
Alteraciones gastrointestinales	33 (5,9)	33 (5,7)
Náusea	15 (2,7)	20 (3,4)
Vómitos	7 (1,2)	8 (1,4)
Constipación	7 (1,2)	3 (0,5)


**Reacciones Adversas al Fármaco Menos Frecuentes en Estudios Clínicos (<1% e informada en al menos dos sujetos)**

*Alteraciones gastrointestinales:* distensión abdominal, flatulencia, sequedad de boca

*Alteraciones hepato biliares:* aumento de alanina aminotransferasa

*Alteraciones del metabolismo y nutrición:* anorexia

*Alteraciones del sistema nervioso:* mareos, disgeusia, cefaleas

  
 MSD Argentina S.R.L.  
 José Nerone  
 Apoderado

  
 MSD ARGENTINA SRL  
 Farm. Alejandro H. Balonas  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO

**Reacciones adversas al fármaco posteriores a la comercialización**

Las reacciones adversas informadas posteriormente a la comercialización surgen de una población de tamaño desconocido y son de naturaleza voluntaria. Es así que no siempre es posible confiar en la estimación de su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Se informaron reacciones de hipersensibilidad aguda luego de la comercialización, tal como erupción, prurito y angioedema y disnea.

**ESTUDIOS CLÍNICOS**

DIFICID se estudió para el tratamiento de la infección por *C. difficile* en 2 estudios clínicos pivote.

*Características demográficas y diseño del estudio:*

**Tabla 4 – Resumen de características demográficas de los pacientes en estudios clínicos del tratamiento de la infección por *C. difficile***

Estudio #	Diseño del estudio	Dosis, vía de administración y duración	Sujetos del estudio (n=número)	Edad media (Rango)	Sexo H/M
101.1.C.003 Fase 3	Estudio multinacional, multicéntrico, doble ciego de no inferioridad, randomizado, de grupos paralelos.	DIFICID (400 mg; 200 mg c/12h) vs. Vancomicina (500 mg; 125 mg c/6h) 10 días	DIFICID: 300;  Vancomicina: 323	61,6 ±16,9 (18-94)	DIFICID: 132/168;  Vancomicina: 146/177
101.1.C.004 Fase 3	Estudio multinacional, multicéntrico, doble ciego de no inferioridad, randomizado, de grupos paralelos	DIFICID (400 mg; 200 mg c/12h) vs. Vancomicina (500 mg; 125 mg c/6h) 10 días	DIFICID: 264;  Vancomicina: 260	63,4 ±18,1 (18-94)	DIFICID: 110/154;  Vancomicina: 96/164

Los pacientes inscritos tenían 18 años de edad o más y recibieron no más de 24 horas de tratamiento previo con vancomicina o metronidazol. Se definió ICD por >3 movimientos

  
 MSD Argentina S.R.L.  
 José Nerone  
 Apoderado

  
 MSD ARGENTINA S.R.L.  
 Fariñ. Alejandro H. Batonas  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO

intestinales sin forma (o >200 ml de heces sin forma en sujetos con dispositivos de recolección rectal) en las 24 horas previas a la randomización y presencia de toxina A o B de *C. difficile* en las heces dentro de las 48 horas de la randomización. Los pacientes inscritos no presentaron antecedentes de ICD previa o únicamente un episodio previo de ICD en los últimos tres meses. Se excluyeron los sujetos con infección potencialmente fatal/fulminante, hipotensión, shock séptico, signos peritoneales, deshidratación significativa o megacolon tóxico. También se excluyeron de los estudios los pacientes con colitis fulminante y pacientes con episodios múltiples (definido como más de un episodio previo dentro de los 3 meses previos) de ICD.

El perfil demográfico y las características iniciales de la ICD de los sujetos inscritos fueron similares en los dos estudios de Fase 3. Los pacientes tenían una mediana de edad de 64 años, principalmente de raza blanca (90%), mujeres (58%), e internados (63%). Prácticamente la mitad de los pacientes (49,4%) tenían  $\geq 65$  años de edad. El 27,5% (275/999) recibieron antibióticos concomitantes en algún momento durante los estudios y el 19,2% (192/999) de los pacientes recibió antibióticos en forma concurrente con el fármaco del estudio.


En la inscripción, la mediana del número de deposiciones por día fue de 6 y el 25,3% de los sujetos presentó ICD severa (definida como diagnóstico de ICD con al menos uno de los siguientes: fiebre [ $>38,5^{\circ}\text{C}$ ], o leucocitosis marcada [recuento de leucocitos  $>15 \times 10^9/\text{L}$ ], o elevación de la creatinina sérica [ $\geq 1,5 \text{ mg/dl}$ ])

Aproximadamente el 84% de los sujetos no presentó episodios anteriores de ICD dentro de los 3 meses previos.

#### *Resultados del estudio:*

El criterio de valoración de eficacia primario fue la tasa de respuesta clínica al final del tratamiento, en base a la mejoría de la diarrea u otros síntomas de modo que, a juicio del investigador, no fuera necesario más tratamiento para la ICD. Los criterios de valoración de eficacia secundarios adicionales fueron la recurrencia y respuesta clínica sostenida. La respuesta clínica sostenida se evaluó únicamente en pacientes que presentaron éxito clínico al final del tratamiento. Se definió respuesta clínica sostenida como el logro de la respuesta clínica al final del tratamiento y sin presentar recurrencia de la ICD en ningún momento hasta los 28 días posteriores al fin del tratamiento.

Los resultados de respuesta clínica en la población con intención de tratar modificada (mITT) al final del tratamiento en ambos estudios, que se muestra en la Tabla 5, indican que DIFICID es no inferior a vancomicina en base al límite inferior del intervalo de confianza (IC) de 95% siendo mayor que el margen de no inferioridad del -10%.



MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
A. Poderado



**Tabla 5 – Tasa de respuesta clínica al final del tratamiento y respuesta clínica sostenida a los 28 días después del tratamiento (mITT) en estudios de fase 3**

Estudio	Respuesta clínica al final del tratamiento			Respuesta clínica sostenida al final del seguimiento de 28 días		
	DIFICID n/N (%)	Vancomicina n/N (%)	Diferencia (IC 95%)*	DIFICID n/N (%)	Vancomicina n/N (%)	Diferencia (IC 95%)*
101.1.C.003	255/289 (88,2)	263/307 (85,7)	2,6 (-2,9, 8,0)	215/289 (74,4)	197/307 (64,2)	10,2 (2,8, 17,5) p=0,007
101.1.C.004	222/253 (87,7)	222/256 (86,7)	1,0 (-4,8, 6,8)	194/253 (76,7)	162/256 (63,3)	13,4 (5,4, 21,1) p=0,001

\* Para el intervalo de confianza se usó el método bilateral recomendado por Agresti y Caffo (2000) y para el valor P se usó la prueba de chi cuadrado de Pearson.

Los resultados de respuesta clínica sostenida al final del periodo de seguimiento, también presentados en la Tabla 5, indican que DIFICID es superior a vancomicina para este criterio de valoración.

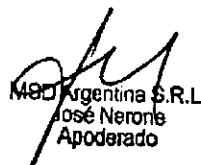
Dado que la tasa de éxito clínico al final del tratamiento y la de mortalidad (aproximadamente 6% en cada grupo) fueron similares a través de las ramas de tratamiento, las diferencias en la respuesta clínica sostenida se debieron a menores tasas de recurrencia de ICD probada o sospechada durante el periodo de seguimiento en pacientes con DIFICID. Las tasas de recurrencia probada o sospechada de ICD durante los 28 días posteriores al tratamiento en aquellos sujetos con éxito clínico al final del tratamiento, se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6 – Tasas de recurrencia de ICD probada o sospechada en estudios de Fase 3 (población mITT)**

Estudio	DIFICID n/N (%)	Vancomicina n/N (%)	Diferencia (IC 95%)*
101.1.C.003	40/255 (15,7)	66/263 (25,1)	-9,4 (-16,2,-2,5) p=0,008
101.1.C.004	28/222 (12,6)	60/222 (27,0)	-14,4 (-21,6,-7,0) p<0,001

\* Para el intervalo de confianza se usó el método bilateral recomendado por Agresti y Caffo (2000) y para el valor P se usó la prueba de chi cuadrado de Pearson.

Se usó el análisis de restricción de endonucleasa (REA) para identificar las cepas iniciales de *C. difficile* en el grupo BI, cepas asociadas con un aumento de las tasas y de la severidad de la ICD en Canadá en los años previos a los estudios clínicos. Se observaron tasas similares de respuesta clínica al final del tratamiento y tasas similares de recurrencia de ICD durante el periodo de seguimiento en pacientes tratados con DIFICID y con vancomicina

  
 MSD Argentina S.R.L.  
 José Nerone  
 Apoderado



infectados con una cepa BI. DIFICID no demostró superioridad en la respuesta clínica sostenida contra la cepa BI en comparación con vancomicina (Tabla 7).

**Tabla 7 –Respuesta clínica sostenida a los 28 días después del tratamiento por C. difficile grupo REA al inicio en estudios de fase 3 (población mITT)**

Grupo inicial	C. Difficile n/N (%)	DIFICID n/N (%)	Vancomicina n/N (%)	Diferencia (IC 95%)*
<b>Estudio 101.1.C.003</b>				
Cepas BI	44/76 (58%)	44/76 (58%)	52/82 (63%)	-5,5 (-20,3; 9,5)
Cepas No BI	105/126 (83%)	105/126 (83%)	87/131 (66%)	16,9 (6,3; 27,0)
<b>Estudio 101.1.C.004</b>				
Cepas BI	42/65 (65%)	42/65 (65%)	31/60 (52%)	12,9 (-4,2; 29,2)
Cepas No BI	109/131 (83%)	109/131 (83%)	77/121 (64%)	19,6 (8,7; 30,0)

\* Para la prueba de interacción entre el efecto sobre la tasa de respuesta sostenida y cepas BI versus no BI se usó regresión logística (valores p: estudio 1: 0,009; estudio 2: 0,29). Aproximadamente el 25% de la población mITT presentaron falta de datos para el grupo REA. Los intervalos de confianza se calcularon usando el método de calificación de Wilson.

Los resultados de todos los criterios de valoración fueron congruentes con los hallazgos primarios a través de otros análisis de subgrupos (incluyendo edad, sexo, raza, severidad de la enfermedad, uso de antibióticos concomitantes y estado de internación vs. ambulatorio).

#### **SOBREDOSIS**

No se informaron casos de sobredosis aguda en seres humanos. No se observaron efectos adversos relacionados con el fármaco en perros que recibieron dosis de 9600 mg al día de fidaxomicina en comprimidos (más de 100 veces la dosis recomendada para el ser humano ajustada en función del peso) durante 3 meses.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694**

**Hospital A. Posadas - (011) 4654-6648 / 4658-7777**

#### **FORMA DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C), en su envase original. Proteger de la luz directa.


#### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 20 comprimidos recubiertos.

**MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Norone  
Apoderado

Página 17 de 18

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



7365



Confidencial



**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: .....

Elaborado por: **Patheon Inc.**, 2100 Syntex Court, Mississauga, L5N 7K9, Ontario, Canadá.  
**INDUSTRIA CANADIENSE**

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires.

[www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: ...

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Página 18 de 18

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**  
**DIFICID®**

**Fidaxomicina 200 mg**

Comprimidos recubiertos – Vía oral

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

Sírvase leer cuidadosamente esta información antes de comenzar a tomar su medicamento, incluso si le acaban de renovar su prescripción. Parte de la información podría haber cambiado.

Recuerde que su médico le ha recetado este medicamento sólo a usted. Nunca se lo dé a otra persona.

**¿Qué es DIFICID y cuándo se utiliza?**

DIFICID tiene como ingrediente activo Fidaxomicina. La fidaxomicina es un antibiótico que combate al *Clostridium difficile*.

Además, DIFICID contiene los siguientes ingredientes inactivos: Celulosa microcristalina, Almidón pregelatinizado, Hidroxipropilcelulosa, Butilhidroxitolueno, Almidón glicolato de sodio, Estearato de magnesio, Opadry® II blanco 85G18490.

DIFICID se utiliza en adultos para tratar infecciones de la mucosa del colon (intestino grueso) producida por una bacteria llamada *Clostridium difficile*. Esta infección grave puede resultar en una diarrea severa y dolorosa.

**¿Qué debo saber antes de tomar DIFICID?**

**¿Quiénes no deben tomar DIFICID?**

No tome DIFICID si usted es hipersensible (alérgico) a la fidaxomicina o a cualquiera de los componentes de DIFICID.



MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

1



MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

### **Advertencias y precauciones**

ANTES de usar DIFICID comuníquese a su médico o farmacéutico:

- Si presenta problemas renales o hepáticos serios
- Si padece alguna enfermedad inflamatoria intestinal
- Si padece alguna alergia a este medicamento o a sus ingredientes o a algún componente del envase.
- Si presenta una alergia conocida a otros antibióticos.
- Si está embarazada o cree que puede estarlo, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento. Usted no debe tomar DIFICID si está embarazada a menos que su médico le indique lo contrario.
- Si está amamantando. Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No se sabe si la fidaxomicina pasa a la leche materna.
- DIFICID no debe utilizar en niños o adolescentes menores de 18 años de edad, ya que no hay información disponible sobre su uso en esa población.



### **¿Puedo tomar DIFICID con otros medicamentos?**

Tenga a bien informar a su médico o farmacéutico si está tomando o tomó en forma reciente cualquier otro medicamento, aún aquellos de venta libre.

### **¿Cómo debo tomar DIFICID?**

DIFICID se debe usar únicamente como se lo indicó su médico.

La dosis recomendada en adultos es un comprimido recubierto (200 mg) dos veces al día (un comprimido cada 12 horas) durante 10 días.

Los comprimidos se deben tragar enteros con agua y se pueden tomar con o sin alimentos.

### **¿Qué debo hacer en caso de una sobredosis?**

Si toma más cantidad de DIFICID que la indicada, contacte a su médico de inmediato aún si no presenta síntomas.

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

2

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez - (011) 4962-6666/2247, 0800-444-8694

Hospital A. Posadas - (011) 4654-6648 / 4658-7777

**¿Qué debo hacer si me olvido de una dosis?:**

Si saltea la toma de una dosis de DIFICID, tómela lo antes posible. Sin embargo, si es casi el momento de la siguiente dosis, saltee la dosis perdida y retome el esquema regular de administración. No tome una dosis doble para compensar la dosis que olvidó.

**¿Qué reacciones adversas puede tener DIFICID?**

Al igual que todos los medicamentos, DIFICID puede causar efectos colaterales.

DIFICID puede causar los siguientes efectos adversos:

- Náuseas, constipación, vómitos.
- Disminución del apetito.
- Mareos, cefalea.
- Sequedad de boca, alteración del gusto (disgeusia)
- Sensación de hinchazón, gases (flatulencia)

DIFICID puede causar resultados anormales en pruebas de laboratorio (es decir, aumento o niveles anormales de enzimas hepáticas). Su médico decidirá cuándo realizar análisis de sangre e interpretará los resultados.

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

3

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

**EFFECTOS COLATERALES GRAVES, FRECUENCIA DE APARICIÓN Y MANEJO**

Síntoma / efecto		Hable con su médico o farmacéutico		Suspenda la medicación y llame a su médico inmediatamente
		Solo si es grave	En todos los casos	
Raros	<b>Reacciones alérgicas severas:</b> erupción cutánea; inflamación de la cara, labios, lengua o garganta; dificultad para tragar o respirar.			√

Esta no es una lista completa de efectos colaterales. En caso de efectos colaterales no previstos mientras toma DIFICID, contacte a su médico o farmacéutico.

**¿Cuánto tiempo puedo guardar mi medicamento?**

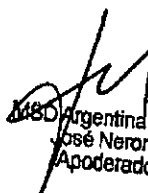
No use este medicamento después de la fecha que se indica en el envase.

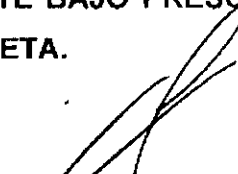
**¿Cómo debo guardar DIFICID?**

DIFICID se debe mantener a temperatura ambiente (entre 15 y 30°C), en su envase original. Proteger de la luz directa.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

  
 MSD Argentina S.R.L.  
 José Nerone  
 Apoderado

  
 MSD ARGENTINA SRL  
 Farm. Alejandro H. Balonas  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO



7365  
C Confidencial



Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la  
Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a  
ANMAT responde 0800-333-1234.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: .....

Elaborado por: **Patheon Inc.**, 2100 Syntex Court, Mississauga, L5N 7K9, Ontario, Canadá.  
INDUSTRIA CANADIENSE

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo  
2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)  
Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: .....

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Aprobado

5

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-019539-13-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7365, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3., por MSD ARGENTINA S.R.L., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DIFICID

Nombre/s genérico/s: FIDAXOMICINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PANTHEON INC.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: 2100 SYNTEX COURT,  
MISSISSAUGA, L5N 7K9, ONTARIO, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: PARQUE INDUSTRIAL  
PILAR, RUTA KM 60, CALLE 8 S/N PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

M A



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Nombre Comercial: DIFICID.

Clasificación ATC: A07AA12.

Indicación/es autorizada/s: Fidaxomicina está indicado en adultos (mayor o igual a 18 años de edad) para el tratamiento de la infección por Clostridium difficile (ICD). Para reducir el desarrollo de bacterias resistentes al fármaco y mantener la efectividad de Fidaxomicina y otros fármacos antibacterianos, se debe usar únicamente para el tratamiento de infecciones causadas por Clostridium difficile en forma probada o con un alto grado de sospecha.

Concentración/es: 200 mg DE FIDAXOMICINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: FIDAXOMICINA 200 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 76.7 mg, HIDROXIPROPILCELULOSA 16 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 40.0 mg, BUTILHIDROXITOLUENO 0.3 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 14 mg, OPADRY II BLANCO 85G18490 10 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/AL.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 36 MESES.

M 7



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Forma de conservación: ENTRE 15°C y 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

País de origen de elaboración: CANADA

País de procedencia: CANADA

País de consumo de la especialidad medicinal integrante del Anexo I del Decreto 150/92: CANADA.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: PANTHEON INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 2100 SYNTEX COURT, MISSISSAUGA, L5N 7K9, ONTARIO, CANADA.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: PARQUE INDUSTRIAL PILAR, RUTA KM 60, CALLE 8 S/N PILAR, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a MSD ARGENTINA S.R.L. el Certificado N° 57973, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 11 JUL. 2016 de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **7365**

  
Dr. ROBERTO LEDESMA  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.