

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

 **DIFICID**<sup>®</sup>

fidaxomicine

Comprimé pelliculé, 200 mg, orale

Agent antibactérien

**Merck Canada Inc.**  
16750, route Transcanadienne  
Kirkland (QC) H9H 4M7  
[www.merck.ca](http://www.merck.ca)

Date de révision :  
le 29 mars 2019

Numéro de contrôle de la présentation : **215516**  
Révision interne – Date de dépôt: **10 août 2023**

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Mises en garde et précautions, (7.1, 7.1.1), avril 2018

### TABLE DES MATIÈRES

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>4</b>
3.1 Considérations posologiques.....	4
3.2 Posologie recommandée et modification posologique .....	5
3.3 Administration .....	5
3.4 Dose oubliée .....	5
<b>4 SURDOSAGE .....</b>	<b>5</b>
<b>5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>5</b>
<b>6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>6</b>
6.1 Populations particulières .....	7
6.1.1 Femmes enceintes.....	7
6.1.2 Allaitement.....	7
6.1.3 Enfants .....	7
6.1.4 Personnes âgées .....	8
<b>7 EFFETS INDÉSIRABLES .....</b>	<b>8</b>
7.1 Aperçu des effets indésirables.....	8
7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques .....	8
7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques ..	9
7.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché .....	9
<b>8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>9</b>
8.1 Aperçu .....	9
8.2 Interactions médicament-médicament .....	10
8.3 Interactions médicament-aliment.....	11
8.4 Interactions médicament-plante médicinale .....	11
8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	11
8.6 Interaction médicament-style de vie .....	11
<b>9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>12</b>
9.1 Mode d'action.....	12
9.2 Pharmacodynamique .....	12
9.3 Pharmacocinétique .....	12
<b>10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>14</b>

<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>15</b>
<b>11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>15</b>
<b>12 ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>16</b>
12.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude.....	16
12.2 Résultats de l'étude.....	17
<b>13 MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>19</b>
<b>14 PHARMACOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
<b>15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>22</b>
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT .....</b>	<b>24</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

DIFICID® (fidaxomicine) est indiqué chez les adultes (18 ans et plus) pour le traitement des infections par *Clostridium difficile* (ICD).

Pour réduire l'apparition de bactéries pharmacorésistantes et pour maintenir l'efficacité de DIFICID® et des autres médicaments antibactériens, DIFICID® doit être utilisé uniquement pour traiter les infections pour lesquelles il est démontré ou fortement présumé que *Clostridium difficile* en est la cause.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de DIFICID® chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. On ne dispose d'aucune donnée à ce sujet.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Des niveaux supérieurs d'exposition systémique aux médicaments ont été observés chez les patients âgés comparativement aux patients de moins de 65 ans, mais l'importance de cette augmentation n'était pas considérée comme étant significative sur le plan clinique (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées). Aucune adaptation posologique n'est recommandée chez les personnes âgées.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir la liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

### 3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 3.1 Considérations posologiques

Les comprimés DIFICID® (fidaxomicine) peuvent être administrés avec ou sans nourriture (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-aliment).

Pour réduire l'apparition de bactéries pharmacorésistantes et pour maintenir l'efficacité de DIFICID® et d'autres antibactériens, DIFICID® doit être utilisé uniquement pour traiter les infections pour lesquelles il est démontré ou fortement présumé que des bactéries sensibles en sont la cause. Lorsque des renseignements concernant les cultures et la sensibilité sont disponibles, il faut en tenir compte pour choisir ou modifier un traitement antibactérien. En l'absence de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

### 3.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose recommandée chez les adultes âgés d'au moins 18 ans est d'un comprimé DIFICID® à 200 mg 2 fois par jour par voie orale pendant 10 jours, avec ou sans nourriture.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les adultes en fonction de l'âge ou du sexe. Aucun ajustement posologique n'est recommandé selon la fonction rénale ou en cas d'insuffisance hépatique.

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de DIFICID® chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les personnes âgées.

### 3.3 Administration

La dose recommandée chez les adultes âgés d'au moins 18 ans est d'un comprimé DIFICID® à 200 mg 2 fois par jour par voie orale pendant 10 jours, avec ou sans nourriture.

### 3.4 Dose oubliée

En cas de dose oubliée, celle-ci doit être prise dès que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, aucune dose additionnelle ne doit être prise, et on doit poursuivre le calendrier posologique régulier.

On ne doit pas prendre plus de deux doses de DIFICID® (un comprimé, 2 fois par jour) par période de 24 heures.

## 4 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage aigu n'a été signalé chez les humains.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 5 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé pelliculé/ 200 mg/fidaxomicine	Comprimés : amidon pré-gélatinisé, butyl hydroxytoluène, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, stéarate de magnésium Enrobage : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, lécithine de soja, polyéthylèneglycol, talc

Les comprimés DIFICID® sont pelliculés, de forme oblongue et blancs à blanc cassé; chaque comprimé porte en creux l'inscription « FDX » d'un côté et « 200 » de l'autre côté.

## 6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

#### **Non destiné aux infections systémiques**

Étant donné que l'absorption systémique de la fidaxomicine est faible, DIFICID® ne doit pas être utilisé pour le traitement d'infections systémiques.

#### **Apparition de bactéries pharmacorésistantes**

La prescription de DIFICID® en l'absence d'une infection par *C. difficile* démontrée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer des bienfaits aux patients, et une telle utilisation augmente le risque de voir apparaître des bactéries pharmacorésistantes.

#### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Aucune étude sur le pouvoir carcinogène n'a été menée à long terme en vue d'évaluer le pouvoir carcinogène de la fidaxomicine. Dans les conditions mises à l'essai, la fidaxomicine n'a causé aucune réponse mutagène dans le test d'Ames et n'a entraîné aucune augmentation biologiquement significative sur le plan des dommages à l'ADN au cours des tests de micronoyaux et des tests des comètes réalisés sur des rats. Cependant, la fidaxomicine s'est révélée clastogène sur les cellules d'ovaires de hamster chinois (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

#### **Appareil cardiovasculaire**

Les paramètres d'électrocardiogramme (ECG) et les intervalles QT (QTc) ont été mesurés chez les patients admis dans les études de phase III. Aucune variation cliniquement significative par rapport aux valeurs initiales n'a été observée sur le plan des paramètres moyens mesurés à l'ECG. Il n'y a eu aucun résultat indiquant une prolongation de l'intervalle QTc avec le traitement au moyen de DIFICID®, et aucune association n'a été établie entre la prolongation de l'intervalle QTc et les concentrations plasmatiques de fidaxomicine ou d'OP-1118, son principal métabolite.

Au cours d'une étude électrophysiologique menée *in vitro*, la fidaxomicine et son principal métabolite, l'OP-1118, n'ont eu aucun effet sur les canaux hERG.

#### **Appareil digestif**

En raison du nombre limité de données, DIFICID® doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'une colite pseudomembraneuse, ou d'une ICD fulminante ou menaçant le pronostic vital.

Les patients ayant déjà connu plus d'un épisode d'ICD au cours des 3 mois précédant le début du traitement n'ont pas été étudiés.

#### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

Peu de données cliniques ont été obtenues chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave. Par conséquent, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez de tels patients.

#### **Hypersensibilité**

Des réactions d'hypersensibilité aiguë ont été signalées avec l'utilisation de la fidaxomicine, y compris la dyspnée, une éruption cutanée, le prurit, ainsi qu'un angioœdème au niveau de la bouche, de la gorge et du visage. Si le patient présente une réaction d'hypersensibilité sévère, on doit cesser le traitement avec DIFICID® et instaurer un traitement approprié.

Certains patients ayant présenté une réaction d'hypersensibilité ont également signalé des antécédents d'allergie aux macrolides. Les médecins qui prescrivent DIFICID® à des patients ayant des antécédents connus d'allergie aux macrolides doivent tenir compte de la possibilité de réactions d'hypersensibilité.

### **Systeme rénal**

Peu de données cliniques ont été obtenues chez des patients atteints d'insuffisance rénale grave. Par conséquent, la fidaxomicine doit être utilisée avec prudence chez de tels patients.

### **Sensibilité/résistance**

Prescrire DIFICID® en l'absence d'une infection bactérienne démontrée ou fortement soupçonnée est peu susceptible de procurer des bienfaits aux patients, et une telle utilisation augmente le risque de voir apparaître des bactéries pharmacorésistantes.

## **6.1 Populations particulières**

### **6.1.1 Femmes enceintes**

On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de DIFICID® chez les femmes enceintes.

Aucun effet sur le développement embryofœtal ou sur le système reproducteur, ou aucune toxicité maternelle n'ont été observés chez le rat ou le lapin lorsque les femelles ont été exposées à DIFICID® à des niveaux d'exposition 193 fois (rat) et 66 fois (lapin) supérieurs au niveau d'exposition des sujets ayant reçu la dose clinique recommandée chez l'humain. Dans le cadre de ces mêmes études, les niveaux d'exposition au principal métabolite de DIFICID®, OP-1118, étaient 65 fois (rat) et 245 fois (lapin) supérieurs au niveau d'exposition à OP-1118 mesuré chez l'humain à la dose clinique recommandée de DIFICID®.

Les études de reproduction menées chez les animaux ne sont pas toujours prédictives de la réponse humaine. DIFICID® ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins que les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus (voir TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité pour la fonction reproductrice et le développement).

### **6.1.2 Allaitement**

On ignore si la fidaxomicine ou ses métabolites, ou les deux, sont excrétés dans le lait maternel. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut tenir compte autant des bienfaits de l'allaitement sur la santé et le développement du nourrisson que du besoin de DIFICID® pour l'état clinique de la mère, sans oublier les effets indésirables possibles du médicament ou de la maladie sous-jacente de la mère pour l'enfant allaité.

### **6.1.3 Enfants**

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de DIFICID® chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

#### 6.1.4 Personnes âgées

Sur l'ensemble des patients atteints d'une ICD admis dans les études contrôlées portant sur DIFICID<sup>®</sup>, presque la moitié (272, 48,2 %) des patients recevant DIFICID<sup>®</sup> étaient âgés d'au moins 65 ans. Au cours d'études contrôlées, les patients âgés ( $\geq 65$  ans) présentaient des concentrations plasmatiques supérieures de fidaxomicine et de son principal métabolite, OP-1118, comparativement aux patients plus jeunes ( $< 65$  ans) [voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques, Personnes âgées]. Cependant, l'importance de la hausse des expositions chez les personnes âgées n'a pas été considérée cliniquement significative.

Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les personnes âgées.

## 7 EFFETS INDÉSIRABLES

### 7.1 Aperçu des effets indésirables

Dans le cadre d'études cliniques de phase III, le taux global des effets indésirables qualifiés comme étant possiblement ou définitivement liés à DIFICID<sup>®</sup> par les investigateurs était de 10,6 %. Les effets indésirables les plus couramment observés chez les patients recevant DIFICID<sup>®</sup> ont été les nausées (2,7 %), la constipation (1,2 %) et les vomissements (1,2 %). La majorité des effets indésirables signalés étaient de gravité légère ou modérée. Aucun effet indésirable grave jugé comme étant lié à DIFICID<sup>®</sup> par l'investigateur n'a été signalé chez plus d'un sujet.

La fréquence globale des événements indésirables entraînant le retrait du sujet de l'étude au sein du groupe recevant DIFICID<sup>®</sup> ( $n = 33$ ; 5,9 %) était semblable à celle du groupe de comparaison ( $n = 40$ ; 6,9 %). Les types d'événements indésirables entraînant le retrait de l'étude étaient variés. Les vomissements étaient le principal événement indésirable entraînant l'abandon du traitement avec DIFICID<sup>®</sup>, et cet événement a été observé à un taux de 0,5 %.

Certains patients (2,8 %) recevant DIFICID<sup>®</sup> durant les études de phase III ont présenté des éruptions cutanées, du prurit ou des symptômes ressemblant à des éruptions cutanées. Les symptômes signalés étaient légers et disparaissaient spontanément ou au moyen d'un traitement antihistaminique.

Comparativement au groupe de comparaison, un plus grand nombre de patients traités avec DIFICID<sup>®</sup> ont présenté une neutropénie (2 % par rapport à 1 %) et une hémorragie gastro-intestinale (4 % par rapport à 2 %). Cependant, ces événements ont été considérés comme n'étant pas reliés au médicament par les investigateurs.

La fréquence globale des événements indésirables légers, modérés et sévères du groupe recevant DIFICID<sup>®</sup> était semblable à celle du groupe de comparaison.

### 7.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

L'innocuité des comprimés DIFICID® à 200 mg pris 2 fois par jour pendant 10 jours a été évaluée chez 564 patients atteints d'une infection par *C. difficile* au cours de deux études contrôlées par un agent de comparaison actif et menées à double insu durant lesquelles 86,7 % des patients ont reçu un traitement complet.

Les effets indésirables liés au médicament (déterminés par l'investigateur comme étant possiblement ou définitivement liés à DIFICID®) qui sont survenus à un taux d'au moins 1 % sont présentés au tableau 2, tandis que les effets indésirables moins fréquemment observés dans les études cliniques sont indiqués sous le tableau.

**Tableau 2 – Effets indésirables du médicament survenant chez ≥ 1 % des patients du groupe recevant DIFICID® (études de phase III regroupées : population retenue pour l'analyse de l'innocuité)**

<b>Système organique Terme privilégié</b>	<b>DIFICID® (n = 564) (%)</b>	<b>Vancomycine (n = 583) (%)</b>
Tout effet indésirable	60 (10,6)	65 (11,1)
Troubles gastro-intestinaux	33 (5,9)	33 (5,7)
Nausées	15 (2,7)	20 (3,4)
Vomissements	7 (1,2)	8 (1,4)
Constipation	7 (1,2)	3 (0,5)

### 7.3 Effets indésirables peu courants (non fréquents) identifiés lors des essais cliniques

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, flatulences, sécheresse buccale.

Troubles hépatobiliaires : augmentation du taux d'alanine aminotransférase.

Troubles métaboliques et nutritionnels : anorexie.

Troubles du système nerveux : étourdissements, dysgueusie, céphalée.

### 7.4 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables signalés après la commercialisation proviennent d'une population dont la taille est inconnue et ont été déclarés volontairement. C'est pourquoi il n'est pas toujours possible d'en estimer avec fiabilité la fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Des réactions d'hypersensibilité aiguë, comme les éruptions cutanées, le prurit, l'angioœdème et la dyspnée, ont été signalées après la commercialisation.

## 8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 8.1 Aperçu

Le métabolisme de la fidaxomicine ne dépend pas principalement des enzymes du cytochrome P450 humain, et la fidaxomicine n'inhibe pas et ne stimule pas ces enzymes *in vitro*.

*In vitro*, la fidaxomicine et son principal métabolite, OP-1118, sont des substrats et des inhibiteurs du transporteur d'efflux, la glycoprotéine P (P-gp), qui est exprimé dans le tractus gastro-intestinal. Les données obtenues *in vivo* indiquent que la fidaxomicine pourrait être un inhibiteur faible à modéré de la P-gp intestinale.

## 8.2 Interactions médicament-médicament

*In vivo* chez des volontaires en santé, la fidaxomicine n'a eu aucun effet cliniquement pertinent sur la warfarine (substrat du CYP2C9), le midazolam (substrat du CYP3A4/5) et l'oméprazole (substrat du CYP2C19). À la lumière de ces résultats, aucun ajustement posologique n'est requis quand DIFICID® est administré en concomitance avec des composés agissant comme substrat du CYP.

La cyclosporine est un inhibiteur de nombreux transporteurs, incluant la P-gp. Lorsque la cyclosporine a été administrée en concomitance avec DIFICID® chez des volontaires adultes en santé, les concentrations plasmatiques de fidaxomicine et d'OP-1118 étaient significativement accrues, mais sont demeurées au niveau des ng/mL. Les concentrations de fidaxomicine et d'OP-1118 peuvent aussi être réduites au site d'action (c.-à-d., le tractus gastro-intestinal) par l'inhibition de la P-gp. Cependant, au cours des études cliniques contrôlées menées auprès de patients atteints d'une infection par *C. difficile*, l'utilisation concomitante d'un inhibiteur de la P-gp n'a eu aucun effet sur l'innocuité ni sur le résultat du traitement chez les patients recevant DIFICID®. En fonction de ces résultats, DIFICID® peut être administré en concomitance avec des inhibiteurs de la P-gp et aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Quand de la digoxine, un substrat de la P-gp, a été administrée en concomitance avec DIFICID® (200 mg 2 fois par jour) chez des volontaires en santé, la concentration maximale ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe (ASC) de la digoxine ont augmenté de 14 % et 12 %, respectivement. Cet effet de la fidaxomicine sur l'exposition de la digoxine n'est pas considéré comme étant pertinent sur le plan clinique. Cependant, un effet plus important sur les substrats de la P-gp ayant une plus faible biodisponibilité (plus sensibles à l'inhibition intestinale de la P-gp) ne peut pas être exclu.

**Tableau 3 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles**

Nom propre	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
<i>Inhibiteurs de la glycoprotéine P</i>			
Cyclosporine	EC	↑ $C_{max}$ et ASC de la fidaxomicine	L'administration concomitante de doses uniques de cyclosporine A, un inhibiteur de la P-gp, et de DIFICID® chez des volontaires en santé a multiplié par 4 et par 2 la $C_{max}$ et l'ASC de la fidaxomicine, respectivement, et elle a multiplié par 9,5 et par 4 la $C_{max}$ et l'ASC du principal métabolite actif, l'OP-1118. Les concentrations plasmatiques de fidaxomicine et d'OP-1118 sont demeurées au niveau des ng/mL. Aucun ajustement posologique n'est recommandé. L'effet de la fidaxomicine sur la pharmacocinétique de la cyclosporine n'a pas été étudié.
<i>Substrats de la glycoprotéine P</i>			
Digoxine	EC	↑ $C_{max}$ et de l'ASC de la digoxine	L'administration concomitante de digoxine et de DIFICID® (200 mg 2 fois par jour) chez des volontaires en santé a entraîné une augmentation de la $C_{max}$ et de l'ASC de la digoxine de 14 % et de 12 % respectivement. Cet effet de la fidaxomicine sur l'exposition de la digoxine n'est pas considéré comme étant pertinent sur le plan clinique. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

Nom propre	Source de preuves	Effet	Commentaire clinique
<i>Substrat du CYP2C9</i>			
Warfarine	EC	Aucun changement	Une étude de l'interaction médicament-médicament a été menée à l'aide de la warfarine (substrat du CYP2C9). Les résultats de cette étude ont indiqué que l'administration concomitante avec DIFICID® (toutes les 12 heures) n'a entraîné aucun changement statistiquement significatif sur le plan de la pharmacocinétique de la warfarine. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.
<i>Substrat du CYP3A4</i>			
Midazolam	EC	Aucun changement	Une étude de l'interaction médicament-médicament a été menée à l'aide du midazolam (substrat du CYP3A4/5). Les résultats de cette étude ont indiqué que l'administration concomitante avec DIFICID® (toutes les 12 heures) n'a entraîné aucun changement statistiquement significatif sur le plan de la pharmacocinétique du midazolam. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.
<i>Substrat du CYP2C19</i>			
Oméprazole	EC	Aucun changement	Une étude de l'interaction médicament-médicament a été menée à l'aide de l'oméprazole (substrat du CYP2C19). Les résultats de cette étude ont indiqué que l'administration concomitante avec DIFICID® (toutes les 12 heures) n'a entraîné aucun changement statistiquement significatif sur le plan de la pharmacocinétique de l'oméprazole. Aucun ajustement posologique n'est recommandé.

EC = Essai clinique

### 8.3 Interactions médicament-aliment

Dans une étude d'interaction alimentaire visant à comparer l'administration de DIFICID® à des adultes en santé (n = 28) à jeun ou ayant pris un repas riche en matières grasses, la C<sub>max</sub> de la fidaxomicine et de l'OP-1118 a été réduite de 21,5 % et de 33,4 % chez des patients nourris et à jeun, respectivement, tandis que l'ASC<sub>0-t</sub> est demeurée inchangée. Étant donné que l'exposition générale à la fidaxomicine et à son principal métabolite a été équivalente chez les sujets nourris et les sujets à jeun, DIFICID® peut être administré avec ou sans nourriture.

### 8.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions médicament-plante n'ont pas été étudiées.

### 8.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiés.

### 8.6 Interaction médicament-style de vie

L'effet du médicament sur le style de vie n'a pas été étudié.

## 9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 9.1 Mode d'action

La fidaxomicine est un antibactérien macrocyclique à spectre étroit. La fidaxomicine a un effet bactéricide contre *C. difficile in vitro*, avec un effet post-antibiotique de 6 à 10 heures. Elle agit en inhibant la synthèse de l'ARN par l'ARN polymérase. Elle interfère avec l'ARN polymérase à un endroit différent du site d'action des rifamycines. L'inhibition de l'ARN polymérase clostridiale survient à une concentration 20 fois inférieure à celle de l'enzyme *E. coli* (1 µM par rapport à 20 µM), ce qui explique en partie la spécificité importante de l'activité de la fidaxomicine. Il a aussi été montré *in vitro* que la fidaxomicine inhibait la sporulation de *C. difficile* et la production de toxines (voir MICROBIOLOGIE).

### 9.2 Pharmacodynamique

La fidaxomicine agit localement contre *C. difficile* dans le tractus gastro-intestinal avec une faible absorption générale et des concentrations fécales dans le côlon qui excèdent la concentration minimale inhibitrice (CMI<sub>90</sub>) de *C. difficile* durant tout l'intervalle posologique. En tant qu'agent topique, les relations systémiques pharmacocinétique/pharmacodynamique ne peuvent pas être établies. Cependant, les données obtenues *in vitro* montrent que la fidaxomicine a une activité bactéricide variant selon le temps, et ces données semblent indiquer que le temps pourrait être un paramètre plus prédictif de l'efficacité clinique que la concentration minimale inhibitrice (CMI).

### 9.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de la fidaxomicine et de son principal métabolite, OP-1118, après une seule dose de 200 mg chez des hommes en santé (n = 14) sont résumés dans le tableau 4 ci-dessous.

**Tableau 4 – Paramètres pharmacocinétiques moyens (± écart-type) de la fidaxomicine à 200 mg et de l'OP-1118 chez des hommes en santé**

	<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/mL)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)*</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	<b>ASC<sub>0-t</sub></b> <b>(ng•h/mL)</b>	<b>ASC<sub>0-∞</sub></b> <b>(ng•h/mL)</b>
<b>Fidaxomicine</b>	5,20 ± 2,81 (n = 14)	2,00 (1,00-5,00) (n = 14)	11,7 ± 4,80 (n = 9)	48,3 ± 18,4 (n = 14)	62,9 ± 19,5 (n = 9)
<b>OP-1118</b>	12,0 ± 6,06 (n = 14)	1,02 (1,00-5,00) (n = 14)	11,2 ± 3,01 (n = 10)	103 ± 39,4 (n = 14)	118 ± 43,3 (n = 10)

\* T<sub>max</sub> : donné sous forme de valeur médiane (intervalle).

C<sub>max</sub> : concentration maximale observée.

T<sub>max</sub> : temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale observée.

t<sub>1/2</sub> : demi-vie d'élimination.

ASC<sub>0-t</sub> : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à compter du moment 0 jusqu'à la dernière concentration mesurée.

ASC<sub>0-∞</sub> : aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps à compter du moment 0 jusqu'à l'infini.

**Absorption** : La fidaxomicine est associée à une faible absorption systémique après l'administration par voie orale, avec des concentrations plasmatiques de fidaxomicine et d'OP-1118 de l'ordre des ng/mL à la dose thérapeutique. Chez les patients atteints d'une ICD traités avec DIFICID® dans le cadre des études contrôlées, les concentrations plasmatiques de fidaxomicine et de son métabolite principal, OP-1118, mesurées dans la fenêtre T<sub>max</sub> (1-5 heures) étaient environ 2 à 6 fois plus élevées que les valeurs de C<sub>max</sub> mesurées chez les adultes en santé.

Après l'administration de DIFICID® à 200 mg 2 fois par jour pendant 10 jours, les concentrations plasmatiques d'OP-1118 mesurées dans la fenêtre  $T_{max}$  étaient environ 50 à 80 % plus élevées qu'au jour 1, tandis que les concentrations de fidaxomicine au jour 10 étaient semblables à celles au jour 1.

Après la prise d'un repas riche en matières grasses, la  $C_{max}$  moyenne pour la fidaxomicine et l'OP-1118 dans le plasma était 21 % et 33 % inférieure à celle observée à l'état de jeûne, mais le niveau d'exposition ( $ASC_{0-t}$ ) était équivalent.

**Distribution** : La fidaxomicine est principalement confinée au tractus gastro-intestinal après l'administration par voie orale. Chez les patients traités avec DIFICID® à 200 mg 2 fois par jour pendant 10 jours dans le cadre d'études contrôlées, les concentrations fécales de fidaxomicine et d'OP-1118 mesurées moins de 24 heures après la dernière dose allaient de 5,0 à 7 630,0 µg/g et de 63,4 à 4 170,0 µg/g, respectivement. Par contre, les concentrations plasmatiques de fidaxomicine et d'OP-1118 dans les 3 à 5 heures suivant l'administration de la dose (jour 10) allaient de 0,3 à 191,0 ng/mL et de 1,1 à 871,0 ng/mL, respectivement. Le volume de distribution chez les humains est inconnu en raison de l'absorption très limitée de la fidaxomicine. Chez les humains, la fidaxomicine se lie aux protéines plasmatiques à un taux de 97 %.

**Métabolisme** : Aucune analyse approfondie des métabolites plasmatiques n'a été réalisée en raison du faible niveau d'absorption systémique de la fidaxomicine. La fidaxomicine est principalement transformée par hydrolyse au niveau de l'ester isobutyrique pour former son métabolite principal et actif sur le plan microbiologique, OP-1118. Les études sur le métabolisme réalisées *in vitro* indiquent que la formation d'OP-1118 ne dépend pas des enzymes CYP450.

À la dose thérapeutique, l'OP-1118 était le principal composé en circulation chez les adultes en santé, suivi de la fidaxomicine.

**Élimination** : La fidaxomicine est principalement excrétée dans les fèces. Dans le cadre d'une étude menée chez des adultes en santé ( $n = 11$ ), plus de 92 % de la dose a été récupérée dans les fèces sous forme de fidaxomicine et d'OP-1118 après des doses uniques de 200 mg et de 300 mg. Les principales voies d'élimination de la fidaxomicine disponible dans l'ensemble du système n'ont pas été caractérisées chez les humains. L'élimination dans l'urine est négligeable (< 1 %). Après l'administration d'une dose unique de 200 mg, seulement de très faibles concentrations d'OP-1118 ont été détectées, tandis qu'aucune trace de fidaxomicine n'a été observée dans l'urine humaine. La demi-vie de la fidaxomicine est d'environ 8-10 heures.

### Populations particulières et états pathologiques

**Personnes âgées** : Dans le cadre d'études contrôlées menées auprès de patients traités avec DIFICID® à 200 mg 2 fois par jour pendant 10 jours, les concentrations plasmatiques médianes et moyennes de fidaxomicine et d'OP-1118 dans la fenêtre  $T_{max}$  (1-5 heures) étaient approximativement 2 à 4 fois plus élevées chez les patients âgés ( $\geq 65$  ans) que chez les patients plus jeunes (< 65 ans). En dépit des expositions plus importantes chez les patients âgés, les concentrations plasmatiques de fidaxomicine et d'OP-1118 sont demeurées au niveau des ng/mL. Cette différence n'est pas considérée comme étant pertinente sur le plan clinique.

**Sexe** : Dans le cadre d'études contrôlées, les concentrations plasmatiques de fidaxomicine et d'OP-1118 dans la fenêtre  $T_{max}$  (1-5 heures) n'ont pas varié en fonction du sexe des patients traités avec DIFICID® à 200 mg 2 fois par jour pendant 10 jours. Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction de ces paramètres.

**Insuffisance hépatique** : L'incidence de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la fidaxomicine n'a pas été évaluée. Puisque la fidaxomicine et l'OP-1118 ne semblent pas subir un métabolisme hépatique significatif, l'élimination de la fidaxomicine et de l'OP-1118 ne devrait pas être significativement modifiée en cas d'insuffisance hépatique. Les données limitées provenant d'études de phase III menées auprès de patients ayant des antécédents actifs de cirrhose hépatique chronique ont montré que les concentrations plasmatiques médianes de fidaxomicine et d'OP-1118 pouvaient être approximativement 2 et 3 fois plus élevées, respectivement, que les concentrations mesurées chez les patients non atteints de cirrhose, mais les concentrations plasmatiques sont demeurées à un faible niveau de ng/mL. Aucun ajustement posologique n'est recommandé selon la fonction hépatique.

**Maladie inflammatoire de l'intestin** : L'effet de la présence d'une maladie inflammatoire de l'intestin (MII) concomitante sur les paramètres pharmacocinétiques de la fidaxomicine et de l'OP-1118 a été évalué lors d'une étude ouverte à groupe unique menée auprès de patients atteints d'une ICD. En ce qui a trait aux concentrations plasmatiques de fidaxomicine ou de son métabolite principal, OP-1118, aucune différence marquée n'a été observée entre les patients atteints d'une MII et ceux non atteints d'une MII dans le cadre d'autres études. Les taux plasmatiques de fidaxomicine et d'OP-1118 observés de 1 à 5 heures après l'administration de la dernière dose du médicament (jour 10) chez les patients atteints à la fois d'une ICD et d'une MII étaient situés dans la même fourchette que ceux observés chez les patients atteints uniquement d'une ICD.

**Insuffisance rénale** : Chez les patients traités avec DIFICID® à 200 mg 2 fois par jour pendant 10 jours dans le cadre d'études contrôlées, les concentrations plasmatiques de fidaxomicine et d'OP-1118 dans la fenêtre  $T_{max}$  (1-5 heures) ne variaient pas en fonction de la gravité de l'insuffisance rénale (d'après la clairance de la créatinine) entre les catégories d'insuffisance légère (51-79 mL/min), modérée (31-50 mL/min) et grave ( $\leq 30$  mL/min). Aucun ajustement posologique n'est recommandé selon la fonction rénale.

## 10 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Le produit doit être conservé à des températures entre 15 °C et 30 °C.

Les comprimés DIFICID® sont offerts comme suit :

- Flacons de 30 mL en PEHD scellés par induction; 20 comprimés pelliculés par flacon
- Flacons de 60 mL en polyéthylène haute densité (PEHD) scellés par induction; 60 comprimés pelliculés par flacon
- 20 alvéoles en aluminium à perforer contenant une dose unitaire (10 comprimés pelliculés par plaquette; 2 plaquettes par boîte)
- 100 × 1 dose en plaquette alvéolée en aluminium ou en aluminium perforé (10 comprimés pelliculés par plaquette; 10 plaquettes par boîte)

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 11 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

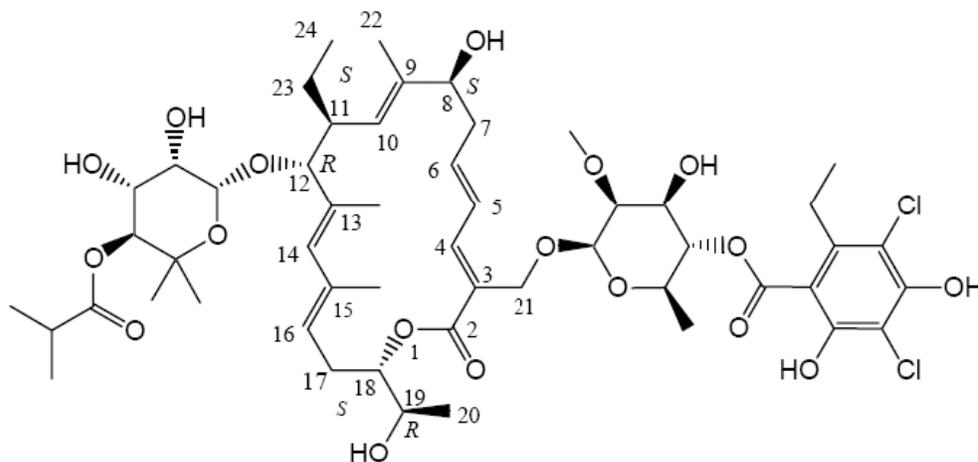
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Fidaxomicine

Nom chimique : (3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)-3-({[6-déoxy-4-O-(3,5-dichloro-2-éthyl-4,6-dihydroxybenzoyl)-2-O-méthyl-β-D-mannopyranosyl]oxy}méthyl)-12-{{[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-(2-méthylpropanoyl)-β-D-lyxo-hexopyranosyl]oxy}-11-éthyl-8-hydroxy-18-[(1R)-1-hydroxyéthyl]-9,13,15-triméthylloxacyclooctadéca-3,5,9,13,15-pentaén-2-one

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{52}H_{74}Cl_2O_{18}$ ; 1058,04

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche à blanc cassé

Solubilité : Librement soluble dans le tétrahydrofurane, le diméthylsulfoxyde et le méthanol. Soluble dans l'acétone et modérément soluble dans l'acétate d'éthyle, l'alcool absolu, le dichlorométhane et l'acétonitrile. Légèrement soluble dans l'alcool isopropylique et pratiquement insoluble dans l'eau.

pKa : 9,31 à la température ambiante

Constante de distribution : Le log P est 3,7 (système n-octanol-eau).

## 12 ESSAIS CLINIQUES

### 12.1 Conception de l'essai et aspects démographiques de l'étude

DIFICID® a été étudié pour le traitement des infections par *C. difficile* au cours de deux études cliniques pivots.

**Tableau 5 – Résumé des données démographiques sur les patients pour les études cliniques portant sur le traitement des infections par *C. difficile***

N° de l'étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe H/F
101.1.C.003 Phase III (1)	Étude multinationale, multicentrique, de non-infériorité, menée à double insu, avec répartition aléatoire et en groupes parallèles	DIFICID® (400 mg; 200 mg toutes les 12 heures)  p/r à  la vancomycine (500 mg; 125 mg toutes les 6 heures)  10 jours	DIFICID® : 300;  Vancomycine : 323	61,6 ± 16,9  (18-94)	DIFICID® : 132/168;  Vancomycine : 146/177
101.1.C.004 Phase III (2)	Étude multinationale, multicentrique, de non-infériorité, menée à double insu, avec répartition aléatoire et en groupes parallèles	DIFICID® (400 mg; 200 mg toutes les 12 heures)  p/r à  la vancomycine (500 mg; 125 mg toutes les 6 heures)  10 jours	DIFICID® : 264;  Vancomycine : 260	63,4 ± 18,1  (18-94)	DIFICID® : 110/154;  Vancomycine : 96/164

Les patients admis étaient âgés d'au moins 18 ans et n'avaient pas reçu plus de 24 heures de prétraitement avec la vancomycine ou le métronidazole. Une ICD était définie par plus de 3 fèces non formées (ou plus de 200 mL de fèces liquides chez les sujets présentant un dispositif de collecte rectal) au cours des 24 heures précédant la répartition aléatoire, et par la présence de toxines A ou B de *C. difficile* dans les fèces à moins de 48 heures de la répartition aléatoire. Les patients admis n'avaient aucun antécédent d'ICD ou avaient connu un seul épisode d'ICD au cours des trois derniers mois. Les sujets atteints d'une infection fulminante ou menaçant le pronostic vital ou présentant de l'hypotension, un choc septique, des signes péritonéaux, une déshydratation significative ou un syndrome colectasique ont été exclus des études. Les patients atteints d'une colite fulminante et ceux ayant connu plusieurs épisodes (critère défini par plus d'un épisode au cours des trois derniers mois) d'ICD ont également été exclus des études.

Le profil démographique et les caractéristiques initiales de l'ICD des patients admis étaient semblables dans les deux études de phase III. L'âge médian des patients était de 64 ans, et les sujets étaient principalement de race blanche (90 %), des femmes (58 %) et des patients hospitalisés (63 %). Presque la moitié des patients (49,4 %) étaient âgés d'au moins 65 ans. Des antibiotiques ont été administrés en concomitance chez 27,5 % (275/999) des patients à un moment ou à un autre des études, et 19,2 % (192/999) des patients ont reçu des antibiotiques en concomitance avec le médicament à l'étude.

Au moment de l'admission, le nombre médian de fèces par jour était de 6, et 25,3 % des sujets étaient atteints d'une ICD grave (définie comme un diagnostic d'ICD avec au moins un des symptômes suivants : fièvre [ $> 38,5$  °C], leucocytose marquée [numération leucocytaire  $> 15 \times 10^9/L$ ] ou élévation du taux de créatinine sérique [ $\geq 1,5$  mg/dL]).

Environ 84 % des sujets n'avaient pas connu d'épisode d'ICD au cours des trois derniers mois.

## 12.2 Résultats de l'étude

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité était le taux de réponse clinique à la fin du traitement, tel que mesuré d'après l'atténuation de la diarrhée ou des autres symptômes à un point tel que l'investigateur jugeait que le traitement contre l'ICD n'était plus nécessaire. Les autres critères d'évaluation secondaires de l'efficacité étaient la récurrence et la réponse clinique soutenue. La réponse clinique soutenue était évaluée uniquement chez les patients pour lesquels on a observé un succès clinique à la fin du traitement. La réponse clinique soutenue était définie comme l'atteinte d'une réponse clinique à la fin du traitement et comme l'absence de récurrence d'ICD à tout moment au cours des 28 jours suivant la fin du traitement.

Les résultats pour le critère de réponse clinique au sein de la population en intention de traiter corrigée (ITTc) à la fin des deux études, présentées dans le tableau 6, indiquent que DIFICID® est non inférieur à la vancomycine, puisque la limite inférieure de l'intervalle de confiance (IC) à 95 % est supérieure à la marge de non-infériorité de -10 %.

**Tableau 6 – Taux de réponse clinique à la fin du traitement et réponse clinique soutenue 28 jours après la fin du traitement (ITTc) au cours des études de phase III**

Étude	Réponse clinique à la fin du traitement			Réponse clinique soutenue au jour 28 du suivi		
	DIFICID® n/N (%)	Vancomycine n/N (%)	Différence (IC à 95 %)*	DIFICID® n/N (%)	Vancomycine n/N (%)	Différence (IC à 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

\* L'intervalle de confiance a été évalué avec une méthode bilatérale recommandée par Agresti et Caffo (2000) et la valeur p a été déterminée à l'aide du test du chi carré de Pearson.

Les résultats pour la réponse clinique soutenue à la fin de la période de suivi, aussi présentés dans le tableau 6, indiquent que DIFICID® est supérieur à la vancomycine sur ce critère.

Puisque le succès clinique à la fin du traitement et le taux de mortalité (environ 6 % dans chaque groupe) étaient semblables dans l'ensemble des groupes de traitement, les différences sur le plan de la réponse clinique soutenue étaient dues à un taux inférieur de récurrence démontrée ou soupçonnée d'ICD durant la période de suivi chez les patients traités avec DIFICID®. Les taux de récurrence démontrée ou soupçonnée d'ICD 28 jours après la fin du traitement chez les sujets ayant connu un succès clinique à la fin du traitement sont indiqués au tableau 7.

**Tableau 7 – Taux de récurrences démontrées ou soupçonnées d'ICD dans les études de phase III (population en ITTc)**

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

\* L'intervalle de confiance a été évalué avec une méthode bilatérale recommandée par Agresti et Caffo (2000) et la valeur p a été déterminée à l'aide du test du chi carré de Pearson.

Une analyse de l'endonucléase de restriction (AER) a été utilisée pour identifier les isolats initiaux de *C. difficile* du groupe BI, lesquels isolats étaient associés à un taux accru d'ICD et à des ICD dont le niveau de gravité était supérieur au Canada au cours des années précédant les études cliniques. Des taux similaires de réponse clinique à la fin du traitement et des taux similaires de récurrence d'ICD durant la période de suivi ont été observés chez les patients traités avec DIFICID® et chez ceux traités avec la vancomycine qui étaient infectés par un isolat du groupe BI. Comparativement à la vancomycine, DIFICID® n'a pas démontré sa supériorité sur le plan de la réponse clinique soutenue contre l'isolat du groupe BI (tableau 8).

**Tableau 8 – Réponse clinique soutenue 28 jours après la fin du traitement par groupe initial de l'AER de *C. difficile* dans les études de phase III (population en ITTc)**

Groupe initial de <i>C. difficile</i>	DIFICID® n/N (%)	Vancomycine n/N (%)	Différence (IC à 95 %)*
<b>Étude 101.1.C.003</b>			
Isolats du groupe BI	44/76 (58 %)	52/82 (63 %)	-5,5 (-20,3; 9,5)
Isolats d'un groupe autre que BI	105/126 (83 %)	87/131 (66 %)	16,9 (6,3; 27,0)
<b>Étude 101.1.C.004</b>			
Isolats du groupe BI	42/65 (65 %)	31/60 (52 %)	12,9 (-4,2; 29,2)
Isolats d'un groupe autre que BI	109/131 (83 %)	77/121 (64 %)	19,6 (8,7; 30,0)

\* Test d'interaction entre l'effet sur le taux de réponse soutenue et la présence d'isolats du groupe BI ou d'isolats d'autres groupes à l'aide de la régression logistique (valeurs p : étude 1 : 0,009; étude 2 : 0,29). Environ 25 % de la population en ITTc présentaient des données incomplètes en ce qui a trait au groupe de l'AER. Les intervalles de confiance ont été calculés à l'aide de la méthode de Wilson.

Les résultats obtenus pour tous les critères d'évaluation correspondaient aux principaux résultats obtenus d'autres sous-groupes analysés (y compris l'âge, le sexe, la race, la gravité de la maladie, l'utilisation concomitante d'antibiotiques, et la comparaison entre l'état des patients hospitalisés et celui des patients externes).

### **Innocuité chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée ou grave, d'insuffisance rénale grave et d'une infection à *C. difficile* fulminante ou potentiellement mortelle**

Dans une étude post-autorisation rétrospective, des données recueillies auprès de 576 patients atteints d'une ICD et traités avec de la fidaxomicine ont été évaluées. Les comorbidités d'intérêt particulier d'un point de vue médical étaient l'insuffisance hépatique modérée ou grave (50 patients), l'insuffisance rénale grave (104 patients) et l'ICD fulminante ou potentiellement mortelle, selon le jugement clinique de l'investigateur (87 patients). Les taux de mortalité étaient de 33,7 % (35/104) parmi les cas d'insuffisance rénale grave, de 20,0 % (10/50) parmi ceux d'insuffisance hépatique modérée ou grave et de 17,2 % (5/29) chez les patients atteints d'une MII. Dans l'ensemble, le taux de mortalité était légèrement plus élevé chez les patients présentant au moins un problème médical d'intérêt (28,4 % [74/261]) que chez ceux qui n'en présentaient aucun (22,9 % [72/315]). L'évaluation de l'incidence de la mortalité, des paramètres biochimiques et des données électrocardiographiques n'a pas soulevé de nouvelles préoccupations liées à l'innocuité du produit dans le cas des patients présentant un problème médical d'intérêt, comparativement à ceux qui n'en présentaient aucun.

### **Innocuité chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin**

Au total, 29 patients atteints d'ICD et d'une MII concomitante ont pris part à l'étude post-autorisation rétrospective. Dans le cadre de cette étude, le taux de mortalité observé chez les patients atteints d'une MII était de 17,2 % (5/29), pourcentage moins élevé que celui observé dans le groupe de patients présentant au moins un problème médical d'intérêt. L'évaluation de l'incidence de la mortalité, des paramètres biochimiques et des données électrocardiographiques n'a pas soulevé de nouvelles préoccupations liées à l'innocuité du produit dans le cas des patients présentant une MII, comparativement à ceux qui ne présentaient aucun problème médical d'intérêt.

Une étude ouverte de phase IIIb/IV menée auprès d'un seul groupe recevant de la fidaxomicine visait à déterminer la pharmacocinétique plasmatique de la fidaxomicine et de son principal métabolite, OP-1118, chez les sujets atteints à la fois d'une ICD et d'une MII. Au total, 14 patients étaient atteints de la maladie de Crohn et 11, d'une colite ulcéreuse. Parmi les 25 sujets recrutés et présentant une MII active, 24 ont satisfait aux critères pour l'ensemble d'analyses pharmacocinétiques. Chez ces sujets, les concentrations plasmatiques maximales de fidaxomicine et de son métabolite actif, OP-1118, étaient situées dans l'intervalle des valeurs mesurées dans le cadre d'études réalisées auparavant sur la fidaxomicine et l'OP-1118 et menées auprès de patients atteints d'une ICD, mais ne présentant aucune MII.

## **13 MICROBIOLOGIE**

### **Mode d'action**

La fidaxomicine est un antibactérien macrocyclique. La fidaxomicine est un agent bactéricide qui inhibe la synthèse de l'ARN par l'ARN polymérase bactérienne. Elle interfère avec l'ARN polymérase à un endroit différent du site d'action des rifamycines. L'inhibition de l'ARN polymérase clostridiale survient à une concentration 20 fois inférieure à celle de l'enzyme *E. coli* (1 µM par rapport à 20 µM), ce qui explique en partie la spécificité importante de l'activité de la fidaxomicine. Il a été montré *in vitro* que la fidaxomicine inhibait la sporulation de *C. difficile* et la production de toxines.

### Spectre d'activité

La fidaxomicine est un médicament antimicrobien à spectre étroit ayant une activité bactéricide contre *C. difficile*. La fidaxomicine a une CMI<sub>90</sub> de 0,25 mg/L contre *C. difficile*. Son principal métabolite, OP-1118, a une CMI<sub>90</sub> de 8 mg/L. De par leur nature, les organismes Gram négatifs ne sont pas sensibles à la fidaxomicine.

### Effet sur la flore intestinale

Les études ont montré que le traitement avec la fidaxomicine n'a eu aucune incidence sur les concentrations de *Bacteroides* ou d'autres composants importants du microbiote des fèces des patients atteints d'une ICD.

### Mécanisme de sensibilité réduite à la fidaxomicine

Les études *in vitro* indiquent qu'il y a une faible fréquence de résistance spontanée à la fidaxomicine chez *C. difficile* (allant de  $< 1,4 \times 10^{-9}$  à  $12,8 \times 10^{-9}$ ). Une mutation particulière (Val-II43-Gly) dans la sous-unité bêta de l'ARN polymérase est associée à une sensibilité réduite à la fidaxomicine. Cette mutation a été détectée après le séquençage en laboratoire d'un isolat de *C. difficile* obtenu chez un patient traité avec DIFICID<sup>®</sup> et qui avait connu une récurrence d'ICD. La concentration minimale inhibitrice (CMI) de la fidaxomicine pour cet isolat de *C. difficile* provenant du patient traité est passée de 0,06 µg/mL à 16 µg/mL.

### Résistance croisée/synergie/effet post-antibiotique

La fidaxomicine ne montre aucune résistance croisée *in vitro* avec les autres classes de médicaments antibactériens, y compris les macrolides. La fidaxomicine et son métabolite principal, OP-1118, ne présentent aucune interaction antagoniste avec les autres classes de médicaments antibactériens. Des interactions synergiques de la fidaxomicine et d'OP-1118 ont été observées *in vitro* avec la rifampicine et la rifaximine contre *C. difficile* (valeurs de la concentration inhibitrice fractionnaire [CIF]  $\leq 0,5$ ). La fidaxomicine démontre un effet post-antibiotique par rapport à *C. difficile* de 6-10 heures.

### Inhibition de la sporulation de *C. difficile*

Il a été montré *in vitro* que la fidaxomicine inhibait la sporulation de *C. difficile*. La numération de spores fécales (numérations de CFU/g) chez les patients qui ont reçu DIFICID<sup>®</sup> s'est avérée  $2,3 \log_{10}$  inférieure 21 à 28 jours après le traitement comparativement à ce qui a été mesuré chez les patients qui avaient reçu de la vancomycine.

### Suppression de la production de toxines de *C. difficile*

La fidaxomicine et OP-1118 inhibent la production des toxines A et B à des concentrations inférieures à la CMI ainsi que l'expression *in vitro* du gène de la toxine. Cette inhibition se poursuit pendant une semaine de culture.

### Étude de sensibilité

La fidaxomicine est un médicament actif sur le plan topique. Les critères d'interprétation de l'étude de sensibilité *in vitro* n'ont pas été établis parce qu'il n'y avait pas de corrélation entre le succès clinique et la CMI de la fidaxomicine nécessaire pour inhiber la croissance des isolats de *C. difficile*. Une plage de contrôle de la qualité de la sensibilité *in vitro* pour la CMI a été élaborée afin que les laboratoires qui désirent déterminer la CMI puissent le faire.

### Techniques de dilution

Des méthodes quantitatives anaérobies *in vitro* peuvent être utilisées pour déterminer la CMI de la fidaxomicine requise pour inhiber la croissance des isolats de *C. difficile*. La CMI fournit une estimation de la sensibilité d'un isolat de *C. difficile* à la fidaxomicine. La CMI doit être déterminée à l'aide de procédures normalisées (3). Les méthodes normalisées sont fondées sur une technique de dilution en gélose ou l'équivalent avec des concentrations normalisées d'inoculum et une concentration normalisée de poudre de fidaxomicine.

### Critères d'interprétation de l'étude de sensibilité

Les critères d'interprétation de l'étude de sensibilité *in vitro* pour la fidaxomicine n'ont pas été déterminés. La relation entre la CMI *in vitro* de la fidaxomicine et l'efficacité clinique de la fidaxomicine contre les isolats de *C. difficile* peut être surveillée à l'aide des résultats de sensibilité *in vitro* obtenus avec les études normalisées de sensibilité anaérobie.

### Paramètres de contrôle de la qualité pour l'étude de sensibilité

Des paramètres de contrôle de la qualité pour l'étude *in vitro* de sensibilité ont été élaborés pour la fidaxomicine afin que les laboratoires qui déterminent la sensibilité d'un isolat de *C. difficile* à la fidaxomicine puissent s'assurer que l'étude de sensibilité fonctionne correctement. Les techniques de dilution normalisées nécessitent l'utilisation de micro-organismes témoins de laboratoire pour surveiller les aspects techniques des procédures de laboratoire. La poudre de fidaxomicine normalisée doit fournir la CMI pour la souche de contrôle de la qualité indiquée dans le tableau 9.

**Tableau 9 – Plages acceptables de contrôle de la qualité pour la fidaxomicine**

Micro-organisme	Plage de la CMI (µg/mL)
<i>C. difficile</i> (ATCC 700057)	0,06 à 0,25

## **14 PHARMACOLOGIE NON CLINIQUE**

### Pharmacodynamique

Le modèle hamster est un modèle bien étudié et reproductible de maladie mortelle causée par *C. difficile*. La fidaxomicine permet de sauver les animaux infectés par un inoculum autrement mortel de *C. difficile* toxigénique. À l'aide de ce modèle, la dose efficace 50 % (DE<sub>50</sub>) de la fidaxomicine était de ≤ 0,3 mg/kg quand les hamsters étaient infectés par des spores de *C. difficile* ATCC 43255 toxigénique. Un traitement d'une durée de 7 jours par la fidaxomicine à 0,8 ou 2,5 mg/kg a été aussi efficace que la vancomycine (5 mg/kg) ou le métronidazole (100 mg/kg) pour secourir les animaux atteints d'une ICD autrement mortelle.

### Études pharmacologiques sur l'innocuité

Des études ont été menées pour évaluer l'impact de la fidaxomicine sur les systèmes cardiovasculaire, respiratoire et nerveux central. Ni la fidaxomicine ni son métabolite OP-1118 n'ont inhibé *in vitro* le courant potassique lié au hERG; de plus, au cours d'une étude portant sur l'innocuité cardiovasculaire menée chez des chiens, la dose sans effet indésirable observé était la dose étudiée la plus élevée, laquelle était associée à une exposition générale 351 fois plus élevée que l'exposition chez l'humain à la dose thérapeutique. L'administration de fidaxomicine par voie intraveineuse chez des rats a entraîné une exposition générale 84 fois plus élevée que l'exposition chez l'humain, et elle n'a eu aucune incidence sur les paramètres respiratoires ou sur la réponse pharmacologique liée au système nerveux central, comme il a été évalué dans le cadre d'une batterie d'observation fonctionnelle.

### Pharmacocinétique

La fidaxomicine est en grande partie confinée dans l'intestin après l'administration par voie orale. La biodisponibilité orale est inférieure à 3 % chez le chien et le médicament est en grande partie excrété dans les fèces. Au cours d'une étude de bilan de masse par radiomarquage portant sur la fidaxomicine administrée par voie orale chez des chiens, plus de 99 % de la radioactivité récupérée a été détectée dans les fèces. Après l'administration par voie intraveineuse chez des rats, des lapins et des chiens, le volume de distribution était généralement inférieur à la masse hydrique totale, ce qui indique que la fidaxomicine n'est pas largement distribuée à l'extérieur de la masse hydrique totale. Comme chez les humains, la liaison de la fidaxomicine aux protéines plasmatiques chez les rats, les lapins et les chiens dépasse 96 %. Les principales transformations métaboliques (hydrolyse, accompagnée d'un faible niveau de migration acyle) surviennent au niveau de l'ester isobutyrique, en plus d'une petite quantité de glucuronidation et de sulfatation. Une étude portant sur l'excrétion biliaire chez les chiens a montré que la fidaxomicine et son principal métabolite, OP-1118, ainsi que leurs formes sulfatées et glucuronidées sont excrétés dans la bile. L'excrétion biliaire de la fidaxomicine et de l'OP-1118 représentait moins de 1 % de la dose administrée.

## **15 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**

### Pouvoir carcinogène

Aucune étude portant sur le pouvoir carcinogène de la fidaxomicine n'a été menée.

### Génotoxicité

Aucun effet potentiel mutagène de DIFICID® et d'OP-1118 n'a été révélé à l'aide du test d'Ames. Lors d'une recherche d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules d'ovaires de hamster chinois, OP-1118 a donné des résultats négatifs, tandis que DIFICID® a testé positif; ce dernier a toutefois donné des résultats négatifs lors du test *in vivo* du micronoyau de la moelle osseuse de rats et de l'essai de Comet réalisé *in vivo* sur foie et duodénum de rats pour évaluer les dommages subis par l'ADN à une exposition plus élevée que l'exposition chez les humains à la dose recommandée. Selon le poids de la preuve, DIFICID® ne s'est pas révélé génotoxique *in vivo* et son usage clinique ne comporte aucun risque de génotoxicité.

### Reproduction

#### *Fécondité*

Une étude sur la fécondité, la capacité d'accouplement et le développement embryonnaire précoce (au moyen de l'implantation) a été menée chez des rats, mâles et femelles, auxquels on a administré, par voie intraveineuse, soit 1, 4 ou 7,5 mg/kg/jour du médicament à l'étude. Les rats mâles ont reçu une dose quotidienne pendant les 28 jours précédant la période d'accouplement, durant celle-ci et jusqu'au 28<sup>e</sup> jour de la gestation (56 jours au total) et les rats femelles ont reçu une dose quotidienne pendant les 14 jours précédant la période d'accouplement, durant celle-ci et jusqu'au 7<sup>e</sup> jour de la gestation (21 jours au total). Aucun effet sur la capacité d'accouplement, sur la fécondité chez les rats mâles et femelles ou sur le développement embryonnaire précoce n'a été observé chez les rats ayant reçu des doses de DIFICID® associées à des niveaux d'exposition jusqu'à 98 fois (rat mâle) et 105 fois (rat femelle) plus élevés que le niveau d'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée.

### *Gestation*

La toxicité maternelle, ainsi que les effets sur la fonction reproductrice et sur le développement de l'embryon et du fœtus ont été évalués chez des rates gravides ayant reçu, par voie intraveineuse, des doses quotidiennes de DIFICID® à raison de 4, 8 et 15 mg/kg des jours 6 à 17 de la gestation et chez des lapines gravides ayant reçu, par voie intraveineuse, des doses quotidiennes de DIFICID® à raison de 2, 4 et 7,5 mg/kg des jours 6 à 18 de la gestation. Aucune toxicité maternelle ni aucun effet sur la fonction reproductrice ou le développement de l'embryon et du fœtus n'a été observé chez des rats ayant reçu des doses de DIFICID® ou de son métabolite principal, OP-1118, associées à des niveaux d'exposition 193 et 65 fois (le rat) plus élevés, respectivement, et 66 fois et 245 fois (le lapin) plus élevés, respectivement, que le niveau d'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée.

### Développement

DIFICID® n'a provoqué aucun effet sur les jeunes chiots lorsqu'il était administré quotidiennement par voie orale durant 4 semaines à raison de doses allant jusqu'à 200 mg/kg, soit la dose la plus élevée testée. Les niveaux d'exposition à DIFICID® et à son métabolite principal, OP-1118, étaient environ 21 et 0,8 fois, respectivement, le niveau d'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée.

### Tolérance locale

Aucune étude portant sur la tolérance locale n'a été menée pour la fidaxomicine.

# LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

## RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

### DIFICID® (fidaxomicine)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre DIFICID® et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de DIFICID®.

#### **Pourquoi DIFICID® est-il utilisé?**

DIFICID® est utilisé chez les adultes pour traiter les infections de la paroi du côlon (gros intestin) causées par une certaine bactérie appelée *Clostridium difficile*. Cette maladie grave peut entraîner une diarrhée douloureuse et grave.

Les médicaments antibactériens comme DIFICID® ne doivent être utilisés que pour traiter les infections bactériennes. Ils ne traitent pas les infections virales (par exemple, le rhume).

#### **Comment DIFICID® agit-il?**

DIFICID® contient un antibiotique qui réduit les infections en :

- arrêtant la prolifération des bactéries;
- tuant les bactéries.

#### **Quels sont les ingrédients de DIFICID®?**

Ingrédient médicamenteux : fidaxomicine

Ingrédients non médicamenteux : alcool polyvinylique, amidon prégélatinisé, butyl hydroxytoluène, cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hydroxypropylcellulose, lécithine de soja, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et talc

#### **DIFICID® est offert sous les formes posologiques qui suivent :**

Comprimés : 200 mg

#### **Ne prenez pas DIFICID® si :**

vous êtes allergique (hypersensible) à la fidaxomicine, ou à tout autre ingrédient de DIFICID®.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DIFICID®, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez des allergies connues à d'autres antibiotiques;
- si vous avez déjà eu une infection intestinale (causée par la bactérie *Clostridium difficile*, par exemple);
- si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être; demandez alors conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Vous ne devriez pas prendre DIFICID® si vous êtes enceinte, à moins d'avis contraire de la part de votre médecin;
- si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament. On ne sait pas si la fidaxomicine est excrétée dans le lait maternel.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.**

**Comment prendre DIFICID® :**

- Bien qu'il soit fréquent de se sentir mieux au début du traitement, DIFICID® doit être pris exactement comme prescrit.
- L'usage impropre ou excessif de DIFICID® pourrait entraîner la prolifération de bactéries (dites résistantes) qui ne pourront pas être éliminées par DIFICID®. Cela signifie que tout traitement ultérieur avec DIFICID® risque d'être inefficace pour vous.
- Ne partagez pas ce médicament avec d'autres personnes.
- Avalez les comprimés en entier avec de l'eau. Vous pouvez prendre DIFICID® avec ou sans nourriture.

**Dose habituelle :**

Un comprimé (200 mg) toutes les 12 heures pendant 10 jours.

**Surdosage :**

Si vous croyez avoir pris trop de DIFICID®, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

**Dose oubliée :**

Prenez le comprimé aussitôt que possible. Cependant, s'il est presque temps de prendre la dose suivante, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez pas une double dose pour remplacer la dose oubliée.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DIFICID®?**

En prenant DIFICID®, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si vous présentez un effet secondaire qui n'est pas énuméré dans le présent dépliant, communiquez avec votre professionnel de la santé.

DIFICID® peut provoquer les effets secondaires suivants :

- nausées, constipation, vomissements
- diminution de l'appétit
- étourdissements, maux de tête
- sécheresse de la bouche, altération du goût (dysgueusie)
- sensation de ballonnement, gaz (flatulences)

DIFICID® peut causer des résultats d'analyses sanguines anormaux (c'est-à-dire, élévation des taux ou taux anormaux d'enzymes hépatiques). Votre médecin décidera à quels moments il faudra faire des analyses de sang et interprétera les résultats de ces analyses.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement si l'effet est sévère	Dans tous les cas	
<b>RARE</b> <b>Réaction allergique sévère :</b> éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓

En cas de symptôme ou de malaise non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :

- Visitant le site Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Entreposage :

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption, laquelle est indiquée sur la boîte après l'indication « EXP ».

DIFICID® doit être entreposé à une température ambiante (15° à 30 °C), dans un contenant hermétiquement fermé, à l'abri de la chaleur et de la lumière directe.

Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ni dans les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien la façon d'éliminer les médicaments inutilisés. Ces mesures aident à protéger l'environnement.

### Pour en savoir davantage au sujet de DIFICID®, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Vous pouvez vous procurer ce document en visitant le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>) ou le site Web du fabricant au [www.merck.ca](http://www.merck.ca), ou en téléphonant au 1-800-567-2594.

Dernière révision : le 10 août 2023

® Merck Sharp & Dohme LLC, utilisée sous licence.

© 2015, 2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, É.-U. et ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.