

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Difclir® (Fidaxomicin)

Indikation

Difclir® wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI) bzw. Clostridium-difficile-assoziiertes Diarrhö (CDAD).

Bewertung

Difclir® (Fidaxomicin) wurde basierend auf zwei ähnlich aufgebauten Phase-III-Nichtunterlegenheitsstudien zugelassen. In diesen wurden 200 mg Fidaxomicin alle 12 Stunden per os mit Vancomycin 125 mg alle 6 Stunden per os für je 10 Tage verglichen.

Insgesamt wurden 1105 Patienten in beiden Studien untersucht. Die für beide Studien zusammengefassten Ergebnisse zeigten primäre Heilungsraten von 92 % für Fidaxomicin und 90 % für Vancomycin, wobei sich Fidaxomicin als nicht unterlegen erwies. Fidaxomicin zeigte eine Überlegenheit gegenüber Vancomycin bei den frühen Rückfällen innerhalb der ersten zwei Wochen nach Therapieende (Fidaxomicin 7,4 % vs. Vancomycin 19,3 %; $p < 0,001$).

Basierend auf diesen Ergebnissen scheint Fidaxomicin eine weitere Therapieoption bei CDI/CDAD darzustellen, wobei jedoch zu beachten ist, dass in den genannten Studien Patienten mit mehr als einer CDI-Episode in den letzten drei Monaten ausgeschlossen waren.

Pharmakologie und klinische Studien

Fidaxomicin ist der erste Vertreter einer neuen Antibiotika-Stoffgruppe, den Makrozyklinen. Fidaxomicin besitzt ein enges Wirkspektrum, vornehmlich gegen Clostridium difficile, mit moderater Aktivität gegen einige andere grampositive Bakterien (einschließlich Vancomycin-resistenten Enterokokken). Fidaxomicin wirkt bakterizid über eine Inhibition der RNA-Synthese durch die bakterielle RNA-Polymerase und zwar an anderer Stelle als die Rifamycine; es besitzt somit einen neuen Wirkmechanismus.

Sowohl Fidaxomicin, als auch der Hauptmetabolit OP-1118 zeigten einen post-antibiotischen Effekt. Fidaxomicin hemmt in vitro die Sporenbildung von Clostridium difficile. Außerdem inhibiert Fidaxomicin in vitro die Produktion von Clostridium difficile Toxin A und Toxin B.

Die zwei Phase-III-Zulassungsstudien (101.1.C.)03 und (101.1.C.)04 schlossen 596 bzw. 509 auswertbare Patienten ein¹. Knapp 40 % (03) bzw. 35 % (04) der Patienten waren mit initial schwerer Erkrankung (definiert als 10+ ungeformte Stühle oder Leukozytose $> 15.001/\mu\text{l}$) eingeschlossen. Es zeigten sich ähnliche Ergebnisse in beiden Studien für den primären Endpunkt, nämlich klinische Heilung, definiert als Entbehrlichkeit weiterer CDI-Therapie zwei Tage nach Ende der Studienmedikation: Fidaxomicin erwies sich als nicht unterlegen gegenüber Vancomycin (primäre Heilungsraten in Studie 03 Fidaxomicin 92,1 % vs. Vancomycin 89,8 %; Studie 04 Fidaxomicin 91,7 % vs. Vancomycin 90,6 %). Bei den Patienten mit initial schwerer Erkrankung waren die gepoolten primären Heilungsraten 102/135 (75,6 %) für Fidaxomicin und 108/144 (75 %) für Vancomycin.

In beiden Studien war die Rückfallrate (sekundärer Endpunkt) innerhalb eines Monats nach Therapieende bei Patienten, die mit Fidaxomicin behandelt wurden,

¹ Louie et al.: Fidaxomicin versus Vancomycin for Clostridium difficile Infection. N Engl J Med 2011;364:422-31.

Cornely et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet Infect Dis 2012;12:281-89.

signifikant geringer als bei den Patienten, die Vancomycin erhalten hatten: Studie 03: Fidaxomicin 13 % vs. Vancomycin 24 %; Studie 04: Fidaxomicin 13 % vs. Vancomycin 25 %. Dieser Effekt war durch eine geringere Rate an „Frührezidiven“ (innerhalb von zwei Wochen nach Therapieende) im jeweiligen Fidaxomicin-Arm bedingt; nach dieser Zeit waren die Rezidivraten in den jeweiligen beiden Armen vergleichbar.

Fidaxomicin-behandelte Patienten zeigten in einer explorativen Analyse niedrigere Kolonisierungsraten mit Vancomycin-resistenten Enterokokken im Vergleich zur Vancomycin-behandelten Gruppe (7 % vs. 31 %, $p < 0,001$).

Nebenwirkungen waren über die Organklassen für Vancomycin und Fidaxomicin ähnlich verteilt und zeigten vergleichbare Raten (Studie 03: Vancomycin 9 % vs. Fidaxomicin 7,7 % und Studie 04: Vancomycin 7,7 % vs. Fidaxomicin 8,3 %).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Erbrechen, Übelkeit, Obstipation.

Gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Appetitabnahme, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, Geschmacksstörung, Völlegefühl, Flatulenz, Mundtrockenheit, Anstieg der Alaninaminotransferase.

Interaktionen, Kontraindikationen, Warnhinweise

Interaktionen:

Fidaxomicin ist ein Substrat von P-gp und möglicherweise ein leichter bis moderater Inhibitor von intestinalem P-gp. Eine gleichzeitige Gabe von starken P-gp-Inhibitoren wie **Ciclosporin, Erythromycin, Clarithromycin, Verapamil, Dronedaron und Amiodaron** wird nicht empfohlen. Fidaxomicin (200 mg 2 x täglich) hatte einen geringen, jedoch klinisch nicht relevanten Einfluss auf die **Digoxin**-Exposition. Allerdings kann ein stärkerer Effekt auf P-gp-Substrate mit geringerer Bioverfügbarkeit und höherer Sensitivität gegenüber intestinaler P-gp-Inhibition wie **Dabigatranetexilat** nicht ausgeschlossen werden.

Kontraindikationen:

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Fidaxomicin oder einen der sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise:

- Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte Fidaxomicin bei Patienten mit **fulminanter oder lebensbedrohlicher CDI** nur nach individueller Risiko/Nutzen-Bewertung und mit Vorsicht angewendet werden.
- Es gibt keine Daten zu Patienten mit begleitender **chronisch-entzündlicher Darmerkrankung**. Aufgrund des Risikos einer verstärkten Resorption und des potentiellen Risikos von systemischen Nebenwirkungen sollte Fidaxomicin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Anwendung bei besonderen Patientengruppen



Difclir® (Fidaxomicin)	
Ältere Patienten	Es sind keine speziellen Vorkehrungen erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Difclir® bei Kindern und Jugendlichen sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Difclir® bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Difclir® bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.
Anwendung bei Schwangeren	Keine Daten zur Anwendung bei Schwangeren. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Difclir® während der Schwangerschaft vermieden werden.
Anwendung bei Stillenden	Stillen wird während der Behandlung nicht empfohlen, da unbekannt ist, ob Fidaxomicin in die Muttermilch übergeht. Es muss entschieden werden, ob auf die Behandlung mit Difclir® verzichtet werden soll oder ob das Stillen zu unterbrechen ist.

Dosierung und Kosten

Difclir® (Fidaxomicin)		
Darreichungsform	Dosis pro Tag ¹	Kosten für 10 Tage [€] ²
Filmtabletten	2 x 200 mg	2189,85

Stand Lauertaxe: 15.03.2013

¹Dosierung gemäß Produktinformation; ²Kostenberechnung nach Apothekenabgabepreis anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import (hier nur ein Präparat).

Weitere Informationen (u. a. zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Risiken) in der Fachinformation.

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) [Difclir®](#) erschienen am 19.12.2011.