

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for nifuroxazid er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

På baggrund af de foreliggende data om anvendelse under graviditet og amning, mutagenicitet og carcinogenicitet fra in vitro-/in vivo-undersøgelser, litteraturen og spontane indberetninger finder PRAC, at nifuroxazid har vist muligt mutagent potentiale og derfor ikke bør anvendes under graviditet og amning, og at det ikke bør anbefales til kvinder i den fødedygtige alder, medmindre de anvender effektiv prævention. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder nifuroxazid, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for nifuroxazid er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder nifuroxazid, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende nifuroxazid allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Punkt 4.6

Anbefalingen vedrørende brug under graviditet, amning og brug hos patienter i den fødedygtige alder bør ændres eller indsættes som følger:

Graviditet

Der foreligger kun begrænsede oplysninger om anvendelse af nifuroxazid hos gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige, hvad angår reproduktionstoksicitet. Nifuroxazid viser muligt mutagent potentiale (se pkt. 5.3). Derfor bør [produktnavn] ikke anvendes under graviditet og bør ikke anvendes til kvinder i den fødedygtige alder, der ikke anvender sikker prævention.

Amning

Det vides ikke, om nifuroxazid eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Da [produktnavn] har ringe biotilgængelighed (absorption fra GIT ved ca. 10-20 % af dosen), er mængden i mælken sandsynligvis lav. Det kan dog ikke udelukkes, at der vil være en påvirkning af ammede børns gastrointestinale mikrobiom. På grund af manglende erfaring fra klinisk praksis anbefales behandling med [produktnavn] ikke under amning .

Fertilitet

Der foreligger ikke tilstrækkelige oplysninger fra dyrestudier om virkningen af [produktnavn] på fertiliteten.

- Pkt. 5.2

Oplysninger om ubetydelig (minimal) absorption fra mave-tarm-kanalen bør slettes og erstattes af følgende oplysninger:

Produktet absorberes delvist (10-20 %) fra mave-tarmkanalen efter peroral administration og metaboliseres i betydelig grad, idet hoveddelene, der cirkulerer i blodet, er metabolitter.

- Pkt. 5.3

Oplysninger om, at data fra genotoksicitets- og reproduktionsundersøgelser ikke viste nogen særlig risiko for mennesker, bør slettes. Og følgende oplysninger skal medtages i pkt. 5.3:

Nifuroxazid viser muligt mutagent potentiale.

Nifuroxazids karcinogene potentiale blev vurderet hos mus (50/køn/gruppe) og rotter (52/køn/gruppe), der fik nifuroxazid i foder i 2 år ved doser på 0, 200, 600 eller 1 800 mg/kg/dag. Trods mutagene egenskaber er karcinogeniciteten af nifuroxazid ikke påvist hos mus eller rotter.

I de to-årige muse- og rotteforsøg er der anvendt doser på henholdsvis 5.400 mg/m² og 10.800 mg/m², hvilket er 11 og 22 gange højere end den maksimale humane dosis på 1.800 mg (493 mg/m² ved en antagelse af en legemsvægt på 60 kg)

Indlægsseddel

- 2. Det skal du vide, før du begynder at tage [produkt navn]

Advarsler og forsigtighedsregler

- Som forholdsregel bør [produkt navn] ikke gives under graviditet **og under amning**.
~~Anvendelse under amning er mulig i tilfælde af kortvarig behandling.~~

Graviditet og amning

Som forholdsregel bør [produkt navn] ikke gives under graviditet **og under amning**. ~~Anvendelse under amning er mulig i tilfælde af kortvarig behandling.~~ **Til kvinder i den fødedygtige alder bør [produkt navn] kun anvendes, hvis de bruger effektiv prævention.**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh's møde i april 2022
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	6. juni 2022
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender ansøgningen om ændringen):	5. august 2022