

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Nifuroxazid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zur Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit, zur Mutagenität und Karzinogenität aus In-vitro-/In-vivo-Studien sowie aus Literatur und Spontanmeldungen ist der PRAC der Auffassung, dass Nifuroxazid ein mögliches mutagenes Potenzial gezeigt hat und daher nicht während der Schwangerschaft und Stillzeit angewendet oder für Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen werden sollte, es sei denn, sie wenden eine wirksame Verhütungsmethode an. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Nifuroxazid enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Nifuroxazid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Nifuroxazid enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Nifuroxazid enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

**Anhang II**  
**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen**  
**Arzneimittel(s)**

**In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen**  
(neuer Text ist unterstrichen und fett, gelöschter Text ist durchgestrichen)

### **Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels**

- Abschnitt 4.6

Die Empfehlung zur Anwendung während der Schwangerschaft, während der Stillzeit und zur Anwendung bei Patientinnen im gebärfähigen Alter sollte wie folgt geändert oder aufgenommen werden:

#### *Schwangerschaft*

**Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nifuroxazid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien liefern keine ausreichenden Daten bezüglich einer möglichen Reproduktionstoxizität. Nifuroxazid weist ein mögliches mutagenes Potenzial auf (siehe Abschnitt 5.3). Daher wird die Anwendung von [Produktname] während der Schwangerschaft nicht empfohlen und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässige Verhütungsmethode verwenden, sollten [Produktname] nicht anwenden.**

#### *Stillzeit*

**Es ist nicht bekannt, ob Nifuroxazid oder seine Metaboliten beim Menschen in die Muttermilch übergehen. Da [Produktname] eine schlechte Bioverfügbarkeit aufweist (Resorption aus GIT etwa 10-20 % der Dosis), ist die Menge in der Milch wahrscheinlich gering. Eine Auswirkung auf das gastrointestinale Mikrobiom gestillter Säuglinge kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Aufgrund mangelnder Erfahrung aus der klinischen Praxis wird die Behandlung mit [Produktname] während der Stillzeit nicht empfohlen.**

#### *Fertilität*

**Tierexperimentelle Studien liefern keine ausreichenden Informationen über die Wirkung von [Produktname] auf die Fertilität.**

- Abschnitt 5.2

Angaben zur vernachlässigbaren (minimalen) Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt sind zu streichen und durch folgende Angabe zu ersetzen:

**Das Arzneimittel wird nach oraler Gabe teilweise (10-20 %) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und signifikant metabolisiert, wobei die im Blut zirkulierenden Hauptbestandteile Metaboliten sind.**

- Abschnitt 5.3

Angaben, dass Daten aus Genotoxizitäts- und Reproduktionsstudien keine besonderen Risiken für den Menschen ergaben, sollten gelöscht werden. Und in Abschnitt 5.3 sollten folgende Angaben aufgenommen werden:

**Nifuroxazid weist ein mögliches mutagenes Potenzial auf.**

Das karzinogene Potenzial von Nifuroxazid wurde an Mäusen (50/Geschlecht/Gruppe) und Ratten (52/Geschlecht/Gruppe) untersucht, die Nifuroxazid über einen Zeitraum von 2 Jahren mit einer Diät in Dosen von 0, 200, 600 oder 1 800 mg/kg/Tag erhielten. Trotz mutagener Eigenschaften wurde die Karzinogenität von Nifuroxazid weder bei Mäusen noch bei Ratten nachgewiesen.

Basierend auf Oberflächenvergleichen beträgt das relative Mehrfache der Exposition gegenüber der Höchstdosis beim Menschen von 1 800 mg (493 mg/m<sup>2</sup> bei einem Körpergewicht von 60 kg) in den 2-jährigen Studien an Mäusen und Ratten (5 400 mg/m<sup>2</sup> bzw. 10 800 mg/m<sup>2</sup>) das 11- und 22-Fache.

### **Packungsbeilage**

- 2. Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Als Vorsichtsmaßnahme sollte [Produktname] während der Schwangerschaft **und der Stillzeit** nicht angewendet werden. ~~Im Falle einer Kurzzeitbehandlung ist die Anwendung während der Stillzeit möglich.~~

Schwangerschaft <und> <,> Stillzeit <und Fortpflanzungsfähigkeit>

Als Vorsichtsmaßnahme sollte [Produktname] während der Schwangerschaft **und der Stillzeit** nicht angewendet werden. Im Falle einer Kurzzeitbehandlung ist die Anwendung während der Stillzeit möglich. **Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte [Produktname] nur angewendet werden, wenn sie eine zuverlässige Verhütungsmethode verwenden.**

### **Anhang III**

#### **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

## **Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme**

|                                                                                                                                              |                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| Annahme der Stellungnahme der CMDh:                                                                                                          | Sitzung der CMDh im April 2022 |
| Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:                                         | 6. Juni 2022                   |
| Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen): | 5. August 2022                 |