

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet nifuroksasiidi perioodiliste ohutusuaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Arvestades kättesaadavaid andmeid kasutamise kohta raseduse ja imetamise ajal ning mutageensuse ja kantserogeensuse kohta *in vitro/in vivo* uuringutes, kirjanduses ja spontaansetes teadetes, on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et nifuroksasiid on näidanud võimalikku mutageensust, mistõttu seda ei tohi kasutada raseduse ega imetamise ajal ning seda ei tohi soovitada rasestumisvõimelistele naistele, v.a kui nad kasutavad efektiivset rasestumisvastast meetodit. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et nifuroksasiidi sisaldavate ravimite ravimiteavet tuleb vastavalt muuta.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Nifuroksasiidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et nifuroksasiidi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusuaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele nifuroksasiidi sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloo hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi-kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.6

Raseduse ja imetamise ajal ning rasestumisvõimelistel patsientidel kasutamise soovitusi tuleb muuta või lisada järgmiselt:

Rasedus

Nifuroksasiidi kasutamise kohta rasedatel on andmed piiratud. Loomkatsed on reproduktiivtoksilisuse hindamiseks ebapiisavad. Nifuroksasiidil on võimalik mutageenne toime (vt lõik 5.3). Seetõttu ei soovitata [ravimi nimetus] kasutamist raseduse ajal ning seda ei tohi kasutada rasestumisvõimelised naised, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas nifuroksasiid või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Et [ravimi nimetus] biosaadavus on väike (seedetraktis imendub ligikaudu 10...20% annusest), on kogus piimas tõenäoliselt väike. Samas ei saa välistada mõju rinnaga toidetavate imikute seedetrakti mikroobioomile. Kliinilisest praktikast kogemuse puudumise tõttu ei soovitata ravimit kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsetest ei ole saadud piisavalt teavet [ravimi nimetus] toime kohta fertiilsusele.

- Lõik 5.2

Teave seedetraktist ebaolulise (minimaalse) imendumise kohta tuleb kustutada ja asendada järgmise teabega:

Ravim imendub pärast suukaudset manustamist osaliselt (10...20%) seedetraktist ja metaboliseerub oluliselt, peamised vereringes olevad vormid on metaboliidid.

- Lõik 5.3

Teave, et genotoksilisuse ja reproduktsiooniuuringute andmed ei ole tõendanud erilisi riske inimesele, tuleb kustutada. Lõiku 5.3 tuleb lisada järgmine teave:

Nifuroksasiidil on võimalik mutageenne toime.

Nifuroksasiidi kantserogeenset potentsiaali hinnati hiirtel (50/sugu/rühm) ja rottidel (52/sugu/rühm), kes said nifuroksasiidi toiduga 2 aasta jooksul annustes 0, 200, 600 või 1800 mg/kg/d. Mutageensetele omadustele vaatamata ei ole nifuroksasiidi kantserogeensus hiirtel ega rottidel tõestatud.

Pindala võrdlustest lähtudes on suhteline mitmekordne kokkupuude inimese maksimaalse annusega 1800 mg (493 mg/m², kui patsiendi kehamass on 60 kg) 2-aastastes hiirte ja rottide uuringutes (vastavalt 5400 mg/m² ja 10 800 mg/m²) vastavalt 11- ja 22-kordne.

Pakendi infoleht

- 2. Mida on vaja teada enne [ravimi] võtmist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- Ettevaatusmeetmena ei tohi [ravimi nimetus] kasutada raseduse **ja imetamise** ajal.
~~Kasutamine imetamise ajal on võimalik lühiajalise ravi korral.~~

Rasedus ja imetamine

Ettevaatusmeetmena ei tohi [ravimi nimetus] kasutada raseduse **ja imetamise** ajal. ~~Kasutamine imetamise ajal on võimalik lühiajalise ravi korral.~~ **Rasestumisvõimelistel naistel tohib [ravimi nimetus] kasutada ainult siis, kui nad kasutavad tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.**

III lisa
Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma aprilli 2022 koosolek
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	06.06.2022
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	05.08.2022