

## **Liite I**

### **Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle**

## **Tieteelliset päätelmät**

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt nifuroksatsidia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Ottaen huomioon saatavilla olevat tiedot, jotka koskevat käyttöä raskauden ja imetyksen aikana sekä tiedot mutageenisuudesta ja karsinogeenisuudesta in vitro- ja in vivo -tutkimuksista ja kirjallisuudesta ja spontaaniraporteista saadut tiedot, PRAC katsoo, että nifuroksatsidin on osoitettu olevan mahdollisesti mutageeninen, eikä sitä siksi pidä käyttää raskauden ja imetyksen aikana eikä sitä suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, elleivät he käytä tehokasta ehkäisyä. PRAC katsoi, että nifuroksatsidia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tämän mukaisesti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

## **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Nifuroksatsidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että nifuroksatsidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin nifuroksatsidia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

## **Liite II**

**Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset**

**Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset** (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

## Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.6

Suositusta, joka koskee käyttöä raskauden ja imetyksen aikana sekä käyttöä potilailla, jotka voivat tulla raskaaksi, on muutettava tai se on lisättävä seuraavasti:

### *Raskaus*

Tietoja nifuroksatsidin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän. Lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi ei ole tehty riittäviä eläinkokeita. Nifuroksatsidin on osoitettu olevan mahdollisesti mutageeninen (ks. kohta 5.3). Siksi [kauppanimi]-valmistetta ei suositella raskauden aikana, eivätkä sitä saa käyttää naiset, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä tehokasta ehkäisyä.

### *Imetys*

Ei tiedetä, erittyykö nifuroksatsidi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Koska [kauppanimi]-valmisteen biologinen hyötyosuus on huono (imeytyminen ruoansulatuskanavasta on noin 10–20 prosenttia annoksesta), on rintamaidossa oleva määrä todennäköisesti pieni. Vaikutusta imetettävän lapsen gastrointestinaaliseen mikrobiomiin ei voida kuitenkaan sulkea pois. Koska kokemusta [kauppanimi]-valmisteen käytöstä imetyksen aikana ei ole, sitä ei suositella.

### *Hedelmällisyys*

Eläinkokeista ei ole saatu riittävästi tietoa [kauppanimi]-valmisteen vaikutuksesta hedelmällisyyteen.

- Kohta 5.2

Tiedot (erittäin) vähäisestä imeytymisestä maha-suolikanavasta on poistettava ja korvattava seuraavilla tiedoilla:

Suun kautta annettuna valmiste imeytyy osittain (10–20 %) ruoansulatuskanavasta, ja se metaboloituu merkittävästi. Tärkeimmät verenkierrassa esiintyvät yhdisteet ovat metaboliitteja.

- Kohta 5.3

Tiedot, joiden mukaan genotoksisuus- ja lisääntymistutkimuksista saaduista tuloksista ei ilmennyt mitään erityistä riskiä ihmisille, on poistettava. Kohtaan 5.3 on sisällytettävä seuraavat tiedot:

**Nifuroksatsidi on mahdollisesti mutageeninen**

**Nifuroksatsidin karsinogeenisuutta arvioitiin hiirillä (50/sukupuoli/ryhmä) ja rotilla (52/sukupuoli/ryhmä), jotka saivat nifuroksatsidia ruokavaliossa kahden vuoden ajan**

annoksilla 0, 200, 600 tai 1 800 mg/kg/vrk. Mutageenisista ominaisuuksista huolimatta nifuroksatsidin karsinogeenisuutta ei ole osoitettu hiirillä eikä rotilla.

Pinta-alavertailujen perusteella kahden vuoden hiiri- ja rottatutkimuksissa altistus (5 400 mg/m<sup>2</sup> hiirillä ja 10 800 mg/m<sup>2</sup> rotilla) oli suhteellisesti 11-kertainen hiirillä ja 22-kertainen rotilla verrattuna ihmisen altistukseen enimmäisannoksella 1 800 mg (493 mg/m<sup>2</sup>, kun potilaan paino on 60 kg).

## **Pakkausseloste**

- 2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat [kauppanimi]-valmistetta

Varoitukset ja varotoimet

- Varotoimena [kauppanimi]-valmistetta ei saa antaa raskauden **ja imetyksen** aikana. ~~Käyttö imetyksen aikana on mahdollista lyhytaikaisessa hoidossa.~~

Raskaus ja imetys

Varotoimena [kauppanimi]-valmistetta ei saa antaa raskauden **ja imetyksen** aikana. ~~Käyttö imetyksen aikana on mahdollista lyhytaikaisessa hoidossa.~~ **Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi, saavat käyttää [kauppanimi]-valmistetta vain, jos he käyttävät tehokasta ehkäisyä.**

### **Liite III**

#### **Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu**

## Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

|                                                                                                |                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| CMDh:n lausunnon hyväksyminen:                                                                 | CMDh:n kokous huhtikuussa 2022 |
| Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:   | 6. kesäkuuta 2022              |
| Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus): | 5. elokuuta 2022               |