

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor nifuroxazide, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over het gebruik tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding, mutageniteit en carcinogeniciteit uit in-vitro-/in-vivo-onderzoeken, de literatuur en spontane meldingen is het PRAC van oordeel dat nifuroxazide een mogelijk mutageen potentieel heeft vertoond en daarom niet mag worden gebruikt tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding en niet mag worden aanbevolen voor vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij ze een effectieve anticonceptiemethode gebruiken. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die nifuroxazide bevatten dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor nifuroxazide is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) nifuroxazide bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die nifuroxazide bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.6

De aanbeveling met betrekking tot het gebruik tijdens de zwangerschap, tijdens het geven van borstvoeding en het gebruik bij patiënten die zwanger kunnen worden dient als volgt te worden gewijzigd of opgenomen:

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van nifuroxazide bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit. Nifuroxazide vertoont een mogelijk mutageen potentieel (zie rubriek 5.3). Daarom wordt [productnaam] niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en mag het middel niet worden gebruikt door vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen effectieve anticonceptiemethode gebruiken.

Borstvoeding

Het is niet bekend of nifuroxazide of de metabolieten ervan in de moedermelk worden uitgescheiden. Omdat [productnaam] een slechte biologische beschikbaarheid heeft (absorptie uit het maagdarmkanaal van ongeveer 10-20 % van de dosis), is de hoeveelheid in de melk waarschijnlijk laag. Een effect op het gastro-intestinale microbioom bij zuigelingen kan echter niet worden uitgesloten. Wegens onvoldoende ervaring uit de klinische praktijk wordt behandeling met [productnaam] tijdens het geven van borstvoeding niet aanbevolen.

Vruchtbaarheid

Er is onvoldoende informatie uit dierproeven beschikbaar over het effect van [productnaam] op de vruchtbaarheid.

- Rubriek 5.2

Informatie over verwaarloosbare (minimale) absorptie uit het maagdarmkanaal moet worden verwijderd en vervangen door de volgende informatie:

Het middel wordt na perorale toediening gedeeltelijk (10-20 %) uit het maagdarmkanaal geabsorbeerd en wordt in belangrijke mate gemetaboliseerd, waarbij de belangrijkste groepen in het bloed metabolieten zijn.

- Rubriek 5.3

Informatie die erop wijst dat uit gegevens afkomstig van genotoxiciteits- en reproductieonderzoeken geen bijzonder risico voor mensen naar voren is gekomen, dient te worden verwijderd. En de volgende informatie dient te worden opgenomen in rubriek 5.3:

Nifuroxazide vertoont een mogelijk mutageen potentieel.

Het carcinogene potentieel van nifuroxazide werd beoordeeld bij muizen (50/geslacht/groep) en ratten (52/geslacht/groep) die gedurende twee jaar nifuroxazide in hun dieet kregen toegediend in doses van 0, 200, 600 of 1 800 mg/kg/dag. Ondanks mutagene eigenschappen is de carcinogeniciteit van nifuroxazide niet bewezen bij muizen en ratten.

Gebaseerd op vergelijkingen van het lichaamsoppervlak is het relatieve aantal blootstellingen aan de maximale dosis van 1 800 mg bij de mens (493 mg/m² uitgaande van een lichaamsgewicht van 60 kg) bij de twee jaar durende onderzoeken bij muizen en ratten (respectievelijk 5 400 mg/m² en 10 800 mg/m²) respectievelijk een factor 11 en 22 hoger.

Bijsluiter

- 2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- Uit voorzorg mag [productnaam] niet worden toegediend tijdens de zwangerschap **en tijdens het geven van borstvoeding**. ~~Gebruik tijdens het geven van borstvoeding is mogelijk in geval van kortdurende behandeling.~~

Zwangerschap en borstvoeding

Uit voorzorg mag [productnaam] niet worden toegediend tijdens de zwangerschap **en tijdens het geven van borstvoeding**. ~~Gebruik tijdens het geven van borstvoeding is mogelijk in geval van kortdurende behandeling.~~ **Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, mag [productnaam] alleen worden gebruikt als zij een effectieve anticonceptiemethode gebruiken.**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	April 2022, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	6 juni 2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	5 augustus 2022