

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för nifuroxazid dras följande vetenskapliga slutsatser:

Mot bakgrund av tillgängliga data om användning under graviditet och amning, mutagenitet och karcinogenitet från in vitro/in vivo-studier, från litteraturen och spontana rapporter, anser PRAC att nifuroxazid har visat på en möjlig mutagen potential och därför inte bör användas under graviditet eller amning och inte bör rekommenderas till kvinnor i fertil ålder om de inte använder en effektiv preventivmetod. PRAC anser att produktinformationen till produkter som innehåller nifuroxazid bör ändras i enlighet med detta.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för nifuroxazid anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller nifuroxazid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller nifuroxazid för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavaren av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.6

Rekommendationen om användning under graviditet, amning och användning hos patienter i fertil ålder ska ändras eller inkluderas enligt följande:

Graviditet

Det finns begränsade data från användning av nifuroxazid hos gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter. Nifuroxazid har potentiellt mutagen potential (se avsnitt 5.3). [Produktnamn] rekommenderas därför inte under graviditeten och ska inte användas av fertila kvinnor som inte använder effektiva preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om nifuroxazid eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk hos människa. Eftersom [produktnamn] har låg biotillgänglighet (absorptionen från magtarmkanalen utgör cirka 10–20 procent av dosen) är mängden i mjölken sannolikt låg. Påverkan på ammade barns mikrobiom i magtarmkanalen kan dock inte uteslutas. På grund av bristande erfarenhet från klinisk praxis rekommenderas inte behandling med [produktnamn] under amning.

Fertilitet

Det finns inte tillräcklig information från djurstudier om effekten av [produktnamn] på fertiliteten.

- Avsnitt 5.2

Information om försumbar (minimal) absorption från magtarmkanalen bör tas bort och ersättas med följande information:

Produkten absorberas delvis (10–20 procent) från magtarmkanalen efter peroral administrering och metaboliseras i betydande grad, varvid de huvudsakliga komponenterna som cirkulerar i blodet är metaboliter.

- Avsnitt 5.3

Information om att data från genotoxicitets- och reproduktionsstudier inte visade någon särskild risk för människor bör strykas. Och följande information bör inkluderas i avsnitt 5.3:

Nifuroxazid har en möjlig mutagen potential.

Nifuroxazids karcinogena potential bedömdes på möss (50/kön/grupp) och råttor (52/kön/grupp) som fick nifuroxazid i kosten i 2 år vid doser på 0, 200, 600 eller 1 800 mg/kg/dag. Trots mutagena egenskaper har nifuroxazids karcinogenicitet inte påvisats hos möss eller råttor.

Baserat på jämförelser av ytarea är den relativa multipeln av exponering för den maximala dosen för människa på 1 800 mg (493 mg/m² om man antar att patienten väger 60 kg) i de 2-åriga mus- och råttstudierna (5 400 mg/m² respektive 10 800 mg/m²) 11 respektive 22 gånger.

Bipacksedel

- 2. Vad du behöver veta innan du tar [produktnamn]

Varningar och försiktighet

- Som en försiktighetsåtgärd bör [produktnamn] inte ges under graviditeten **eller under amning**. Användning under amning är möjlig vid korttidsbehandling.

Graviditet och amning

Som en försiktighetsåtgärd bör [produktnamn] inte ges under graviditeten **eller under amning**. Användning under amning är möjlig vid korttidsbehandling. **Hos fertila kvinnor ska [produktnamn] endast användas om de använder effektiva preventivmedel.**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	April 2022 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	6 juni 2022
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	5 augusti 2022