

# CAVE !

## Informační dopis pro zdravotnické pracovníky

Datum: 3.12.2021

### **Ercefuryl 200 mg (nifuroxazidum) – nová doporučení pro použití u fertilních a kojících žen**

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

Vážená paní magistro, vážený pane magistře,

společnost Takeda GmbH Německo by Vás ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) chtěla informovat o následujících skutečnostech:

#### ***Shrnutí problematiky***

- Nifuroxazid vykazuje možný mutagenní potenciál.
- Nejsou k dispozici adekvátní informace z preklinických studií, které by mohly být použity pro odhad reprodukčního rizika u člověka a není dostatek zkušeností s použitím přípravku u těhotných žen.
- Nifuroxazid nemá být používán během těhotenství. Ženy nemají otěhotnět během léčby a nejméně 6 měsíců po jejím ukončení.
- Vzhledem k teoretickému riziku poškození gamet je nutné během a po užívání nifuroxazidu používat účinnou antikoncepci.
- Vzhledem k chybějícím údajům o bezpečnosti nemá být nifuroxazid používán u kojících žen.
- Informace o přípravku byly aktualizovány s ohledem na nově předložené preklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku a údaje vztahující se ke vstřebávání nifuroxazidu z gastrointestinálního traktu. V souvislosti s těmito nově dostupnými informacemi bylo změněno doporučení týkající se použití přípravku u fertilních a kojících žen a u mužů, jejichž partnerky mohou otěhotnět.

#### ***Informace týkající se bezpečnosti***

Nifuroxazid je střevní antiinfektivum, jehož působení je omezeno především na střevo. Z tohoto důvodu je přípravek Ercefuryl vhodný pouze k léčbě průjmů, kde nedochází k přestupu bakterií přes střevní stěnu. Přípravek Ercefuryl je indikován u dětí starších 6 let, dospívajících a dospělých k léčbě akutního průjmu bakteriálního původu bez známek invaze. Léčbu musí doprovázet dietní opatření a rehydratace, jejíž způsob závisí na závažnosti průjmového onemocnění, věku a klinickém stavu pacienta.

Během jednotného hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUSA) byly identifikovány nové informace týkající se bezpečnosti a farmakokinetiky nifuroxazidu, které zatím nebyly

uvedeny v informacích o přípravku a držitel rozhodnutí o registraci byl vyzván k aktualizaci doprovodných textů (SmPC a příbalové informace).<sup>1</sup>

Předložené preklinické studie genotoxického potenciálu jsou omezené ve smyslu kvality provedení a následně výpovědní hodnoty. Dle průkaznosti dostupných důkazů může léčivá látka nifuroxazid a případně její metabolity vykazovat mutagenní potenciál. Klinický význam však vzhledem k uvedeným nedostatkům není jasný. Původně bylo předpokládáno, že přípravek se z GIT prakticky neresorbuje a 99 % podané dávky zůstává ve střevě. Na základě nově předložených údajů je však zřejmé, že přípravek je z gastrointestinálního traktu částečně resorbován (10-20 %) a podléhá významné metabolizaci, přičemž hlavní část v cirkulující krvi tvoří blíže nespecifikované metabolity.

Z důvodu výrazných nedostatků v dostupných informacích SÚKL přistoupil k posouzení bezpečnosti pro pacienty na základě tzv. nejhoršího scénáře (worst-case scenario), kdy je látka považovaná za potenciálně mutagenní a navrhuje proto opatření ke snížení rizika u fertilních a kojících žen a u mužů, jejichž partnerky mohou otěhotnět. Nifuroxazid nemá dle dostupných preklinických studií karcinogenní potenciál.

S ohledem na výše uvedené nově zjištěné informace bylo přistoupeno ke změně doporučení pro použití přípravku u fertilních a kojících žen a u mužů, jejichž partnerky mohou otěhotnět. Doporučení, že přípravek nemá být používán v průběhu těhotenství, zůstává v platnosti a nově je také doporučeno, že ženy nemají otěhotnět během léčby a nejméně 6 měsíců po jejím ukončení.

### **Doporučení pro fertilní ženy**

U žen, které mohou otěhotnět, je přípravek nově doporučen pouze v případě, že žena již užívá hormonální antikoncepci. Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolismu, zejména po zahájení užívání hormonální antikoncepce, není vhodné, aby ženy zahajovaly užívání této antikoncepce pouze kvůli léčbě Ercefurylem. Ženy, které mohou otěhotnět, nezbytně potřebují léčbu Ercefurylem a neužívají hormonální antikoncepci, musí během léčby a 6 měsíců poté používat jinou dostatečně účinnou metodu antikoncepce.

### **Doporučení pro muže, jejichž partnerky mohou otěhotnět**

Muži, jejichž partnerky mohou otěhotnět, mají během léčby a minimálně 90 dní poté používat kondom a další antikoncepční metodu, které vedou dohromady k méně než 1% míře otěhotnění.

### **Doporučení pro použití přípravku u kojících žen**

Vzhledem k nízké systémové absorpci nifuroxazidu není očekáváno významné ovlivnění kojeného dítěte, i když například ovlivnění střevní flóry nelze vyloučit ani při minimálním množství antibiotika v mateřském mléce. Vzhledem k chybějícím zkušenostem s použitím nifuroxazidu během kojení není ale léčba Ercefurylem u kojících žen doporučena.

<sup>1</sup> <https://www.sukl.cz/ercefuryl-nifuroxazid-nova-doporuceni-pro-pouziti-pripravku> - Ercefuryl - článek

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je třeba hlásit Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).

Nežádoucí účinky lze také hlásit společnosti Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o., zástupci držitele rozhodnutí o registraci, na email: [AE.CZE@takeda.com](mailto:AE.CZE@takeda.com).

### **Kontaktní údaje na držitele rozhodnutí o registraci**

S případnými dalšími dotazy týkající se obsahu tohoto dopisu se, prosím, obraťte na místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.  
Škrétova 490/12  
120 00 Praha 2-Vinohrady  
Česká republika

Mobil: +420 731 620 895  
Telefon: +420 234 722 722  
E-mail: [info-cz@takeda.com](mailto:info-cz@takeda.com)

S pozdravem,

MUDr.Pavel Kovář  
Head of Medical Affairs CZ/SK

### **Doplňující informace**

Aktualizované části SmPC (nové informace vyznačeny **tučně a podtržením**, odstraněné informace přeškrtnuty):

#### **Bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### **Těhotenství**

~~Studie se zvířaty neprokázaly teratogenní účinek, proto nejsou malformace u lidí očekávány. Až dosud látky způsobující malformace u lidí prokázaly teratogenitu u zvířat při kontrolovaných studiích u dvou různých druhů. V klinické praxi není dostatek relevantních údajů ke zhodnocení malformativních nebo fetotoxických vlivů nifuroxazidu, pokud je podáván v průběhu těhotenství. Proto nemá být z bezpečnostních důvodů přípravek během těhotenství podáván.~~

**O použití nifuroxazidu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné nebo pouze omezené údaje. Studie na zvířatech jsou nedostatečné, vzhledem k reprodukční toxicitě. Nifuroxazid vykazuje možný mutagenní potenciál (viz bod 5.3). Proto nemá být v průběhu těhotenství přípravek Ercefuryl používán. Ženy nemají otěhotnět během léčby a nejméně 6 měsíců po jejím ukončení. Proto je léčba fertálních žen vhodná jen pro ženy, které již užívají hormonální antikoncepci. Vzhledem ke zvýšenému riziku tromboembolismu zejména po zahájení užívání hormonální antikoncepce není vhodné, aby ženy zahajovaly užívání této antikoncepce pouze kvůli léčbě Ercefurylem. Proto fertální ženy, které nezbytně potřebují léčbu Ercefurylem a neužívají již předem hormonální antikoncepci, musí používat během léčby a 6 měsíců poté jinou antikoncepční metodu, než je hormonální antikoncepce.**

**Muži, kteří mají partnerky, které mohou otěhotnět, mají během léčby a minimálně 90 dní poté používat kondom a další antikoncepční metodu, které dohromady vedou k méně než 1% míře otěhotnění**

### **Kojení**

Ercefuryl lze podávat během kojení v případě krátkodobé léčby.

**Není známo, zda se přípravek Ercefuryl nebo jeho metabolity vylučují do mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že systémová absorpce po perorálním podání je nízká (10-20 % dávky), není očekávané významné ovlivnění kojeného dítěte, i když např. ovlivnění střevní flóry nelze vyloučit ani při minimálním množství antibiotika v mateřském mléce. Vzhledem k chybějícím údajům není léčba Ercefurylem během kojení doporučena.**

### **Fertilita**

**Ze studií na zvířatech nejsou k dispozici dostačující informace týkající se vlivu Ercefurylu na fertilitu.**

### ***Bod 5.2 Farmakokinetické vlastnosti***

Intestinální antibakteriální přípravek působící na principu intraluminálního kontaktu. Působí baktericidně a bakteriostaticky na většinu střevních patogenních bakterií.

Přípravek se prakticky neresorbuje z GIT, 99% podané látky zůstává ve střevě. 20% se vylučuje stolicí nezměněno, ostatní podléhá chemické změně.

**Přípravek je po perorálním podání částečně absorbován (10-20 %) z GIT a významně metabolizován, přičemž metabolity tvoří v cirkulující krvi hlavní část.**

### ***Bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti***

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, a hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

### **Mutagenese a karcinogeneze**

**Nifuroxazid vykazuje možný mutagenní potenciál.**

**Karcinogenní potenciál nifuroxazidu byl hodnocen u myší (50 / pohlaví / skupina) a potkanů (52 / pohlaví / skupina), kterým byl podáván nifuroxazid ve stravě po dobu 2 let v dávkách 0, 200, 600 nebo 1800 mg/kg/den. Navzdory mutagenním vlastnostem nebyla u myší ani potkanů prokázána karcinogenita v souvislosti s nifuroxazidem.**

**Na základě porovnání plochy povrchu je relativní násobek expozice maximální dávky 1800 mg u člověka (493 mg/m<sup>2</sup> za předpokladu tělesné hmotnosti 60kg pacienta) ve dvouletých studiích u myší a potkanů (5400 mg/m<sup>2</sup>, resp. 10 800 mg/m<sup>2</sup>) 11násobný a 22násobný.**

