

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за нифуроксазид, научните заключения са, както следва:

С оглед на наличните данни за употреба по време на бременност и кърмене, мутагенност и канцерогенност от *in vitro/in vivo* проучвания, литературни данни и спонтанни съобщения PRAC счита, че нифуроксазид показва възможен мутагенен потенциал и следователно не трябва да се използва по време на бременност и кърмене и не трябва да се препоръчва при жени с детероден потенциал, освен ако не използват ефективна контрацепция. PRAC заключава, че продуктовата информация за продуктите, съдържащи нифуроксазид, трябва да бъде съответно изменена.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяна на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за нифуроксазид CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) нифуроксазид, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи нифуроксазид, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.6

Препоръката относно употребата по време на бременност, кърмене и при пациенти с детероден потенциал трябва да бъде изменена или включена, както следва:

Бременност

Има ограничени данни от употребата на нифуроксазид при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност. Нифуроксазид показва възможен мутагенен потенциал (вж. точка 5.3). Следователно [име на продукта] не се препоръчва по време на бременност и не трябва да се използва при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция.

Кърмене

Не е известно дали нифуроксазид или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Тъй като [име на продукта] има ниска бионаличност (абсорбция в ГИТ около 10–20% от дозата), количеството в кърмата вероятно е ниско. Не може обаче да се изключи въздействие върху чревния микробиом при кърмачета. Поради липса на клиничен опит не се препоръчва лечение с [име на продукта] по време на кърмене.

Фертилитет

Няма достатъчно данни от проучвания при животни за ефекта на [име на продукта] върху фертилитета.

- Точка 5.2

Информацията относно пренебрежимата (минималната) абсорбция в стомашно-чревния тракт трябва да се заличи и да се замени със следната информация:

След перорално приложение продуктът се абсорбира частично (10–20%) в стомашно-чревния тракт и се метаболизира в значителна степен, като основните циркулиращи в кръвта вещества са метаболити.

- Точка 5.3

Информацията, че данните от проучванията за генотоксичност и репродуктивна токсичност не показват особен риск за хората, следва да бъде заличена. В точка 5.3 трябва да бъде включена следната информация:

Нифуроксазид показва възможен мутагенен потенциал.

Карциногенният потенциал на нифуроксазид е оценен при мишки (50/пол/група) и плъхове (52/пол/група), които са получавали нифуроксазид с храната за период от

2 години при дози 0, 200, 600 или 1 800 mg/kg/ден. Въпреки мутагенните свойства канцерогенността на нифуроксазид не е доказана нито при мишки, нито при плъхове.

Въз основа на сравнения на телесната повърхност относителноторатно увеличение на експозицията спрямо тази при максималната доза 1 800 mg при хора (493 mg/m² при пациент с тегло 60 kg) в 2-годишните проучвания при мишки и плъхове (съответно 5 400 mg/m² и 10 800 mg/m²) е 11 и 22 пъти.

Листовка

- 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете [име на продукта]

Предупреждения и предпазни мерки

- Като предпазна мярка [име на продукта] не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене. Употребата по време на кърмене е възможна за краткосрочно лечение.

Бременност и кърмене

Като предпазна мярка [име на продукта] не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене. Употребата по време на кърмене е възможна за краткосрочно лечение. При жени с детероден потенциал [име на продукта] трябва да се прилага само ако те използват ефективна контрацепция.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	април 2022 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	6 юни 2022 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	5 август 2022 г.