

## **Παράρτημα Ι**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-  
ών) κυκλοφορίας**

## **Επιστημονικά πορίσματα**

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη νιφουροξαζίδη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τη χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού, τη μεταλλαξιογένεση και την καρκινογένεση από μελέτες *in vitro/in vivo*, τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές, η PRAC κρίνει ότι η νιφουροξαζίδη έχει επιδείξει πιθανή μεταλλαξιογόνο δράση και, ως εκ τούτου, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης και του θηλασμού και δεν θα πρέπει να συνιστάται για γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Η PRAC έκρινε ότι απαιτείται η αντίστοιχη τροποποίηση των πληροφοριών προϊόντος για προϊόντα που περιέχουν νιφουροξαζίδη.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

## **Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας**

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη νιφουροξαζίδη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του(των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) νιφουροξαζίδη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νιφουροξαζίδη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή τελούν σε διαδικασία έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

## **Παράρτημα ΙΙ**

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων)  
φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων)**

**Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος** (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

#### **Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

- Παράγραφος 4.6

Οι συστάσεις σχετικά με τη χρήση κατά τη διάρκεια της κύησης, του θηλασμού και της χρήσης σε ασθενείς σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να τροποποιηθούν ή να συμπεριληφθούν ως εξής:

##### *Κύηση*

**Τα δεδομένα από τη χρήση της νιφουροξαζίδης σε έγκυες γυναίκες είναι περιορισμένα. Οι μελέτες σχετικά με την αναπαραγωγική τοξικότητα σε ζώα είναι ανεπαρκείς. Η νιφουροξαζίδα παρουσιάζει πιθανή μεταλλαξιογόνο δράση (βλ. παράγραφο 5.3). Ως εκ τούτου, το [ονομασία προϊόντος] δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της κύησης και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται από γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.**

##### *Γαλουχία*

**Δεν είναι γνωστό εάν η νιφουροξαζίδα ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Λόγω της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας του [ονομασία προϊόντος] (απορρόφηση περίπου 10-20% της δόσης μέσω της γαστρεντερικής οδού), η ποσότητα στο γάλα είναι πιθανό να είναι χαμηλή. Ωστόσο, η επίδραση στα μικροβιώματα του γαστρεντερικού συστήματος σε θηλάζοντα βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Λόγω έλλειψης εμπειρίας από την κλινική πρακτική, δεν συνιστάται η χορήγηση θεραπείας με το [ονομασία προϊόντος] κατά τη διάρκεια του θηλασμού.**

##### *Γονιμότητα*

**Δεν υπάρχουν επαρκείς πληροφορίες από μελέτες σε ζώα σχετικά με την επίδραση του [ονομασία προϊόντος] στη γονιμότητα.**

- Παράγραφος 5.2

Οι πληροφορίες σχετικά με την αμελητέα (ελάχιστη) απορρόφηση από τη γαστρεντερική οδό πρέπει να διαγραφούν και να αντικατασταθούν από τις ακόλουθες πληροφορίες:

**Το προϊόν απορροφάται μερικώς (10-20%) από τη γαστρεντερική οδό μετά την από του στόματος χορήγηση και μεταβολίζεται σημαντικά, με τα κύρια κυκλοφορούντα μέρη του προϊόντος στο αίμα να είναι μεταβολίτες.**

- Παράγραφος 5.3

Οι πληροφορίες σύμφωνα με τις οποίες τα δεδομένα από μελέτες γονοτοξικότητας και αναπαραγωγικής ικανότητας δεν επιδεικνύουν κάποιον ειδικό κίνδυνο για τον άνθρωπο θα πρέπει να διαγραφούν. Επίσης, στην παράγραφο 5.3 πρέπει να συμπεριληφθούν οι ακόλουθες πληροφορίες:

**Η νιφουροξαζίδα παρουσιάζει πιθανή μεταλλαξιογόνο δράση.**

Η καρκινογόνος δράση της νιφουροξαζίδης αξιολογήθηκε σε ποντικούς (50/φύλο/ομάδα) και αρουραίους (52/φύλο/ομάδα) που έλαβαν νιφουροξαζίδα στη διατροφή για 2 έτη σε δόσεις 0, 200, 600 ή 1800 mg/kg/ημέρα. Παρά τις μεταλλαξιογόνες ιδιότητες, δεν έχει αποδειχθεί η ικανότητα καρκινογένεσης της νιφουροξαζίδης σε ποντικούς ή αρουραίους.

Βάσει συγκρίσεων των επιφανειών, το σχετικό πολλαπλάσιο της έκθεσης στη μέγιστη δόση των 1800 mg για τον άνθρωπο (493 mg/m<sup>2</sup>, με την παραδοχή ότι το βάρος του ασθενούς είναι 60 kg) στις διετεείς μελέτες σε ποντικούς και αρουραίους (5400 mg/m<sup>2</sup> και 10.800 mg/m<sup>2</sup>, αντίστοιχα) είναι 11 και 22 φορές.

### Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το [ονομασία προϊόντος]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

- Ως μέτρο προφύλαξης, το [ονομασία προϊόντος] δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης **και κατά τη διάρκεια του θηλασμού**. Η χρήση κατά τη διάρκεια του θηλασμού είναι πιθανή σε περίπτωση βραχυπρόθεσμης θεραπείας.

Κύηση και θηλασμός

Ως μέτρο προφύλαξης, το [ονομασία προϊόντος] δεν πρέπει να χορηγείται κατά τη διάρκεια της κύησης **και κατά τη διάρκεια του θηλασμού**. Η χρήση κατά τη διάρκεια του θηλασμού είναι πιθανή σε περίπτωση βραχυπρόθεσμης θεραπείας. **Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, το [ονομασία προϊόντος] πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο εφόσον χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.**

### **Παράρτημα ΙΙΙ**

#### **Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης**

## Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

|                                                                                                         |                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Έγκριση της γνώμης της CMDh:                                                                            | Συνεδρίαση της CMDh τον Απρίλιο 2022 |
| Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της θέσης της CMDh στις εθνικές αρμόδιες αρχές:              | 6 Ιουνίου 2022                       |
| Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας): | 5 Αυγούστου 2022                     |