

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za nifuroksazid, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o primjeni tijekom trudnoće i dojenja, mutagenosti i karcinogenosti iz *in vitro* / *in vivo* ispitivanja, podatke iz literature i spontane prijave, PRAC smatra da je nifuroksazid pokazao mogući mutageni potencijal te da se stoga ne smije primjenjivati tijekom trudnoće i dojenja te da se ne smije preporučiti za uporabu u žena reproduktivne dobi, osim ako upotrebljavaju učinkovitu kontracepciju. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadržavaju nifuroksazid.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za nifuroksazid, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) nifuroksazid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva / nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže nifuroksazid trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.6.

Preporuku u vezi s primjenom u trudnoći, tijekom dojenja i primjenom u bolesnika s reproduktivnim potencijalom potrebno je izmijeniti ili dodati na sljedeći način:

Trudnoća

Postoji ograničena količina podataka o primjeni nifuroksazida u trudnica. Ispitivanja na životinjama u pogledu reproduktivne toksičnosti nedostatna su. Nifuroksazid pokazuje mogući mutageni potencijal (vidjeti dio 5.3). Stoga se [naziv lijeka] ne preporučuje tijekom trudnoće i ne smiju ga koristiti žene reproduktivne dobi koje ne koriste učinkovitu kontracepciju.

Laktacija

Nije poznato izlučuju li se nifuroksazid ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Budući da [naziv lijeka] ima slabu bioraspoloživost (apsorpcija iz gastrointestinalnog trakta za približno 10 – 20 % doze), količina u mlijeku vjerojatno će biti niska. Međutim, ne može se isključiti utjecaj na gastrointestinalnu mikrofloru dojenčadi. Zbog nedostatka iskustva u kliničkoj praksi, ne preporučuje se liječenje lijekom [naziv lijeka] tijekom dojenja.

Plodnost

Iz ispitivanja na životinjama nije dostupno dovoljno informacija o učinku lijeka [naziv lijeka] na plodnost.

- Dio 5.2.

Informacije o zanemarivoj (minimalnoj) apsorpciji iz gastrointestinalnog trakta treba izbrisati i zamijeniti sljedećim informacijama:

Lijek se djelomično apsorbira (10 – 20 %) iz gastrointestinalnog trakta nakon peroralne primjene i značajno se metabolizira, pri čemu su glavni spojevi koji cirkuliraju u krvi metaboliti.

- Dio 5.3.

Informacije da podaci iz ispitivanja genotoksičnosti i reproduktivnih ispitivanja nisu pokazali nikakve posebne rizike za ljude treba izbrisati. U dio 5.3. potrebno je uključiti sljedeće informacije:

Nifuroksazid pokazuje mogući mutageni potencijal.

Karcinogeni potencijal nifuroksazida procijenjen je na miševima (50/spol/skupina) i štakorima (52/spol/skupina) koji su dvije godine primali nifuroksazid u prehrani u dozama od 0, 200, 600 ili 1800 mg/kg/dan. Unatoč mutagenim svojstvima, karcinogenost nifuroksazida nije dokazana na miševima ni na štakorima.

Na temelju usporedbi površina, relativni višekratnik izloženosti maksimalnoj dozi za ljude od 1800 mg (493 mg/m² uz pretpostavku težine bolesnika od 60 kg) dvogodišnjih ispitivanja na miševima i štakorima (5400 mg/m² odnosno 10 800 mg/m²) iznosi 11, odnosno 22 puta.

Uputa o lijeku

- 2. Što morate znati prije nego počnete uzimati [naziv lijeka]

Upozorenja i mjere opreza

- Kao mjera opreza, [naziv lijeka] ne smije se davati tijekom trudnoće **i tijekom dojenja**. ~~U slučaju kratkotrajnog liječenja moguća je primjena tijekom dojenja.~~

Trudnoća i dojenje

Kao mjera opreza, [naziv lijeka] ne smije se davati tijekom trudnoće **i tijekom dojenja**. ~~U slučaju kratkotrajnog liječenja moguća je primjena tijekom dojenja.~~ **U žena reproduktivne dobi [naziv lijeka] smije se koristiti samo ako koriste učinkovitu kontracepciju.**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u travnju 2022.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	6. lipnja 2022.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	5. kolovoza 2022.