

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto nifuroksazido periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Atsižvelgdamas į turimus *in vitro* ir *in vivo* tyrimų, literatūroje ir spontaniniuose pranešimuose pateiktus duomenis apie vaistinio preparato vartojimo nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu poveikį, taip pat apie mutageniškumą ir kancerogeniškumą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad nifuroksazidas gali turėti mutageninį poveikį, todėl jo negalima vartoti nėštumo ir žindymo laikotarpiu ir jis neturėtų būti rekomenduojamas vaisingoms moterims, nebent jos naudoja veiksmingas kontracepcijos priemones. *PRAC* priėjo prie išvados, kad reikėtų atitinkamai iš dalies pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nifuroksazido, informacinius dokumentus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (*CMD(h)*) pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl nifuroksazido, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra nifuroksazido, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra nifuroksazido, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.6 skyrius

Rekomendaciją dėl vaistinio preparato vartojimo nėštumo metu, žindymo laikotarpiu ir vaisingų pacienčių populiacijoje reikia iš dalies pakeisti taip (arba reikia įtraukti tokią jos formuluotę):

Nėštumas

Duomenų apie nifuroksazido vartojimą nėštumo metu nepakanka. Atlikta nepakankamai toksinio poveikio reprodukcijai tyrimų su gyvūnais. Nifuroksazidas gali turėti mutageninį poveikį (žr. 5.3 skyrių). Todėl [vaistinio preparato pavadinimas] nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir jo negalima vartoti vaisingoms moterims, kurios nenaudoja veiksmingų kontracepcijos priemonių.

Žindymo laikotarpis

Nežinoma, ar nifuroksazidas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Kadangi [vaistinio preparato pavadinimas] biologinis įsisavinamumas yra nedidelis (iš virškinimo trakto absorbuojama maždaug 10–20 proc. dozės), tikėtina, kad jo kiekis motinos piene bus nedidelis. Vis dėlto negalima atmesti poveikio žindomų kūdikių virškinimo trakto mikrobiomai galimybės. Nesant patirties, susijusios su klinicine praktika, gydymo [vaistinio preparato pavadinimas] nerekomenduojama taikyti žindymo laikotarpiu.

Vaisingumas

Atlikus tyrimus su gyvūnais, surinkta nepakankamai informacijos apie [vaistinio preparato pavadinimas] poveikį vaisingumui.

- 5.2 skyrius

Informacija apie nereikšmingą (minimalią) absorbciją iš virškinimo trakto turi būti išbraukta ir pakeista šia informacija:

Dalis (10–20 proc.) išgerto vaistinio preparato absorbuojama iš virškinimo trakto ir jis reikšmingai metabolizuojamas; pagrindinės jo dalys cirkuliuoja kraujyje kaip metabolitai.

- 5.3 skyrius

Informaciją, kad genotoksiškumo ir reprodukcinių tyrimų duomenys neatskleidė jokios ypatingos rizikos žmonėms, reikia išbraukti. Taip pat į 5.3 skyrių reikia įtraukti šią informaciją:

Nifuroksazidas gali turėti mutageninį poveikį.

Nifuroksazido kancerogeninis poveikis buvo vertinamas atliekant tyrimus su pelėmis (po 50 kiekvienos lyties individų grupėje) ir žiurkėmis (po 52 kiekvienos lyties individų grupėje), kurios 2 metus su maistu gavo nifuroksazido po 0 mg, 200 mg, 600 mg arba 1 800 mg/kg per

para. Nepaisant mutageninių savybių, nifuroksazido kancerogeniškumas nei pelėms, nei žiurkėms nebuvo įrodytas.

Remiantis paviršiaus ploto palyginimais, dvejų metų trukmės tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis metu naudotos vaistinio preparato dozės atitinkamai 11 kartų (5 400 mg/m² pelių atveju) ir 22 kartus 10 800 mg/m² žiurkių atveju) viršijo vaistinio preparato ekspoziciją žmogaus organizmui (493 mg/m², darant prielaidą, kad paciento svoris yra 60 kg), kai vartojama didžiausia 1 800 mg jo dozė.

Pakuotės lapelis

- 2. Kas žinotina prieš vartojant <vaisto pavadinimas>

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- Atsargumo sumetimais [vaisto pavadinimas] negalima vartoti nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu. ~~Vaistą galima vartoti žindymo laikotarpiu, jeigu gydymas taikomas trumpą laiką.~~

Nėštumas ir žindymas

Atsargumo sumetimais [vaisto pavadinimas] negalima vartoti nėštumo metu ir žindymo laikotarpiu. ~~Vaistą galima vartoti žindymo laikotarpiu, jeigu gydymas taikomas trumpą laiką.~~ **Vaisingoms moterims vartoti [vaisto pavadinimas] galima tik, jeigu jos naudoja veiksmingas kontracepcijos priemones.**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2022 m. balandžio mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2022 m. birželio 6 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2022 m. rugpjūčio 5 d.