

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par nifuroksazīda periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Ņemot vērā pieejamos datus par lietošanu grūtniecības laikā un barošanas ar krūti laikā, mutagenitāti un kancerogenitāti, kas iegūti *in vitro/in vivo* pētījumos, literatūrā un spontānajos ziņojumos, *PRAC* uzskata, ka nifuroksazīdam ir pierādīts iespējams mutagēns potenciāls un tādēļ to nedrīkst lietot grūtniecības un barošanas ar krūti laikā, kā arī to nedrīkst ieteikt sievietēm reproduktīvajā vecumā, ja vien viņas nelieto efektīvu kontracepciju. Tāpēc *PRAC* secināja, ka nifuroksazīdu saturošo zāļu informācijā jāveic attiecīgi grozījumi.

CHDh piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par nifuroksazīdu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur nifuroksazīdu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur nifuroksazīdu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam / reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.6. apakšpunkts

Ieteikumi par lietošanu grūtniecības laikā, barošanas ar krūti laikā un lietošanu pacientiem ar reproduktīvo potenciālu ir jāgroza vai jāiekļauj šādā redakcijā:

Grūtniecība

Dati par nifuroksazīda lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami. Nifuroksazīdam ir iespējams mutagēns potenciāls (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ [zāļu nosaukums] lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama, un to nedrīkst lietot sievietes reproduktīvajā vecumā, kuras nelieto efektīvu kontracepciju.

Laktācija

Nav zināms, vai nifuroksazīds vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Tā kā [zāļu nosaukums] ir vāja biopieejamība (absorbcija no kuņģa un zarnu trakta aptuveni 10–20 % devas), daudzums pienā, visticamāk, ir zems. Tomēr nevar izslēgt ietekmi uz kuņģa un zarnu trakta mikrobiomu ar krūti barotiem zīdaiņiem. Tā kā nav pieredzes klīniskajā praksē, ārstēšana ar [zāļu nosaukums] barošanas ar krūti laikā nav ieteicama.

Fertilitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem nav iegūta pietiekama informācija par [zāļu nosaukums] ietekmi uz fertilitāti.

- 5.2. apakšpunkts

Informācija par nenozīmīgu (minimālu) absorbciju no kuņģa-zarnu trakta ir jādzēš un jāaizstāj ar šādu informāciju:

Zāles pēc iekšķīgas lietošanas daļēji uzsūcas (10–20 %) no kuņģa-zarnu trakta un tiek būtiski metabolizētas, un galvenie asinīs cirkulējošie savienojumi ir metabolīti.

- 5.3. apakšpunkts

Jādzēš informācija par to, ka genotoksitātes un reproduktīvās toksitātes pētījumu dati neatklāj nekādu īpašu risku cilvēkiem. 5.3. apakšpunktā ir jāiekļauj šāda informācija:

Nifuroksazīdam ir iespējams mutagēns potenciāls.

Nifuroksazīda kancerogenitātes potenciāls tika novērtēts pelēm (50/dzimums/grupa) un žurkām (52/dzimums/grupa), kuras saņēma nifuroksazīdu ar uzturu divus gadus 0, 200, 600 vai 1800 mg/kg/dienā devā. Neskatoties uz mutagēnajām īpašībām, ne pelēm, ne žurkām kancerogenitāte nav pierādīta.

Pamatojoties uz virsmas laukuma salīdzinājumiem, divus gadus ilgos pētījumos ar pelēm un žurkām (attiecīgi 5400 mg/m² un 10 800 mg/m²) maksimālās devas cilvēkam 1800 mg (493 mg/m², pieņemot, ka pacienta ķermeņa masa ir 60 kg) relatīvais ekspozīcijas koeficients ir 11 un 22 reizes.

Lietošanas instrukcija

- 2. Kas Jums jāzina pirms [zāļu nosaukums] lietošanas

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- Piesardzības nolūkā nedrīkst lietot [zāļu nosaukums] grūtniecības laikā **un barošanas ar krūti laikā**. Barošanas ar krūti laikā ir iespējama īslaicīga ārstēšana.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Piesardzības nolūkā nedrīkst lietot [zāļu nosaukums] grūtniecības laikā **un barošanas ar krūti laikā**. Barošanas ar krūti laikā ir iespējama īslaicīga ārstēšana. **Sievietes reproduktīvajā vecumā drīkst lietot [zāļu nosaukums] tikai tad, ja viņas lieto efektīvu kontracepciju.**

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	<i>CMDh</i> 2022. gada aprīļa sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	2022. gada 6. jūnijs
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu):	2022. gada 5. augusts