

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących nifuroksazydu, wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących stosowania w czasie ciąży i karmienia piersią, działania mutagennego i rakotwórczego pochodzących z badań *in vitro* i *in vivo*, literatury i spontanicznych zgłoszeń, komitet PRAC uważa, że nifuroksazyd wykazywał możliwy potencjał mutagenny i dlatego nie należy go stosować w czasie ciąży i karmienia piersią oraz nie należy go zalecać kobietom w wieku rozrodczym, chyba że stosują one skuteczną antykoncepcję. Dlatego komitet PRAC stwierdził, że druki informacyjne produktów zawierających nifuroksazyd należy odpowiednio zmienić.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących nifuroksazydu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną nifuroksazyd pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające nifuroksazyd są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych) dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych
(nowy tekst jest podkreślony i pogrubiony, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.6

Zalecenia dotyczące stosowania u kobiet w ciąży, w czasie karmienia piersią oraz u pacjentów w wieku rozrodczym należy zmienić lub uzupełnić w następujący sposób:

Ciąża

Dane dotyczące stosowania nifuroksazydu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na rozrodczość są niewystarczające. Nifuroksazyd wykazuje możliwy potencjał mutageny (patrz punkt 5.3). W związku z tym produkt [nazwa własna] nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży i nie należy go stosować u kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nifuroksazyd lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ze względu na słabą biodostępność produktu [nazwa własna] (wchłanianie z przewodu pokarmowego wynosi około 10–20% dawki), stężenie w mleku może być małe. Nie można jednak wykluczyć wpływu na mikrobiom przewodu pokarmowego u niemowląt karmionych piersią. Ze względu na brak doświadczenia z praktyki klinicznej nie zaleca się stosowania produktu [nazwa własna] w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie są dostępne wystarczające informacje pochodzące z badań na zwierzętach na temat wpływu produktu [nazwa własna] na płodność.

- Punkt 5.2

Należy usunąć informacje dotyczące pomijalnego (minimalnego) wchłaniania z przewodu pokarmowego i zastąpić je następującymi informacjami:

Po podaniu doustnym produkt jest częściowo wchłaniany (10–20%) z przewodu pokarmowego i jest w znacznym stopniu metabolizowany, przy czym główne cząsteczki krążące we krwi są metabolitami.

- Punkt 5.3

Należy usunąć informację, że dane z badań genotoksyczności i wpływu na rozrodczość nie wskazują na żadne szczególne ryzyko dla ludzi. W punkcie 5.3 należy umieścić następujące informacje:

Nifuroksazyd wykazuje możliwy potencjał mutageny.

Potencjał rakotwórczy nifuroksazydu oceniano u myszy (50/płeć/grupe) i szczurów (52/płeć/grupe), które otrzymywały nifuroksazyd w paszy przez 2 lata w dawkach

0, 200, 600 lub 1800 mg/kg mc./dobę. Pomimo właściwości mutagennych nie udowodniono działania rakotwórczego nifuroksazydu u myszy ani u szczurów.

W oparciu o porównania powierzchni ciała, względna wielokrotność narażenia na działanie maksymalnej dawki 1800 mg u ludzi (493 mg/m², przyjmując masę ciała 60 kg) w 2-letnich badaniach na myszach i szczurach (odpowiednio 5400 mg/m² i 10 800 mg/m²) wynosi 11 i 22 razy.

Ulotka dla pacjenta

- 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- W ramach zachowania środków ostrożności, leku [nazwa własna] nie należy podawać w czasie ciąży **i karmienia piersią**. Stosowanie w okresie karmienia piersią jest możliwe w przypadku leczenia krótkoterminowego.

Ciąża i karmienie piersią

W ramach zachowania środków ostrożności, leku [nazwa własna] nie należy podawać w czasie ciąży **i karmienia piersią**. Stosowanie w okresie karmienia piersią jest możliwe w przypadku leczenia krótkoterminowego. **U kobiet w wieku rozrodczym lek [nazwa własna] można stosować tylko wtedy, gdy stosują one skuteczną antykoncepcję.**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w kwietniu 2022 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	6. czerwca 2022 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	5. sierpnia 2022 r.