

Priloga I

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja
(dovoljenj) za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za nifuroksazid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki.

Glede na razpoložljive podatke o uporabi nifuroksazida med nosečnostjo in dojenjem, mutagenosti in karcinogenosti iz študij *in vitro/in vivo*, literature in spontanih poročil odbor PRAC meni, da je nifuroksazid pokazal možen mutageni potencial, zato se med nosečnostjo in dojenjem ne sme uporabljati, ženskam v rodni dobi se ne sme priporočati, razen če uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Odbor PRAC je zaključil, da je treba v skladu s tem spremeniti informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo nifuroksazid.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za nifuroksazid skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) nifuroksazid, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo nifuroksazid, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelji/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a)
za promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je podčrtano in označeno krepko, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.6

Priporočilo glede uporabe v nosečnosti, med dojenjem in pri bolnicah v rodni dobi je treba spremeniti ali vključiti naslednje besedilo:

Nosečnost

Podatki o uporabi nifuroksazida pri nosečnicah so omejeni. Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja na živalih niso zadostne. Nifuroksazid kaže možen mutageni potencial (glejte poglavje 5. 3). Zato uporaba zdravila [ime zdravila] med nosečnostjo ni priporočljiva, ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, pa ga ne smejo uporabljati.

Dojenje

Ni znano, ali se nifuroksazid ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Ker ima zdravilo [ime zdravila] nizko biološko razpoložljivost (absorpcija iz GIT je približno 10–20 % odmerka), je količina v mleku verjetno majhna. Vpliva zdravila na gastrointestinalni mikrobiom otrok, ki se dojijo, ni mogoče izključiti. Zaradi pomanjkanja izkušenj iz klinične prakse zdravljenje z zdravilom [ime zdravila] med dojenjem ni priporočljivo.

Plodnost

Iz študij na živalih ni na voljo dovolj podatkov o učinku zdravila [ime zdravila] na plodnost.

- Poglavje 5.2

Podatke o zanemarljivi (minimalni) absorpciji iz prebavil je treba izbrisati in jih nadomestiti z naslednjimi podatki:

Po peroralnem dajanju se zdravilo delno absorbira (10–20 %) iz prebavil in se znatno presnavlja, pri čemer so glavni presnovki v krvnem obtoku.

- Poglavje 5.3

Informacijo, da podatki iz študij genotoksičnosti in študije vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za ljudi, je treba izbrisati. V poglavje 5.3 je treba vključiti naslednjo informacijo:

Nifuroksazid kaže možen mutageni potencial.

Kancerogeni potencial nifuroksazida je bil ocenjen pri miših (50/spol/skupino) in podganah (52/spol/skupino), ki so dve leti prejemale nifuroksazid v prehrani v odmerkih 0, 200, 600 ali 1 800 mg/kg/dan. Kljub mutagenim lastnostim karcinogenost nifuroksazida pri miših in podganah ni bila dokazana.

Na podlagi primerjav telesne površine je bila relativna izpostavljenost glede na največji odmerek pri človeku 1 800 mg (493 mg/m² ob predpostavki, da je telesna masa bolnika

60 kg), v dveletnih študijah pri miših in podganah (5 400 mg/m² oziroma 10 800 mg/m²) enajstkratnik in dvaindvajsetkratnik tiste pri ljudeh.

Navodilo za uporabo

- 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo [ime zdravila]

Opozorila in previdnostni ukrepi

- Iz previdnostnih razlogov se zdravilo [ime zdravila] ne sme dajati med nosečnostjo **in dojenjem**. ~~V primeru kratkotrajnega zdravljenja je uporaba med dojenjem mogoča.~~

Nosečnost in dojenje

Iz previdnostnih razlogov se zdravilo [ime zdravila] ne sme dajati med nosečnostjo **in dojenjem**. ~~V primeru kratkotrajnega zdravljenja je uporaba med dojenjem mogoča.~~ **Ženske v rodni dobi lahko zdravilo [ime zdravila] uporabljajo le, če uporabljajo učinkovito kontracepcijo.**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh aprila 2022
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	6. junija 2022
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	5. avgusta 2022