

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) nifuroxazidu byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k dostupným údajům o použití během těhotenství a kojení, mutagenitě a karcinogenitě ze studií *in vitro/in vivo*, literatury a spontánních hlášení se výbor PRAC domnívá, že nifuroxazid vykazuje možný mutagenní potenciál, a proto nemá být během těhotenství a kojení používán a nemá být doporučen u žen ve fertilním věku, pokud nepoužívají účinnou antikoncepci. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících nifuroxazid mají být provedeny odpovídající změny.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se nifuroxazidu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících nifuroxazid zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem nifuroxazidu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé / držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto stanovisko CMDh.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.6

Doporučení týkající se použití v těhotenství, během kojení a během užívání u pacientek ve fertilním věku je třeba pozměnit nebo zahrnout takto:

Těhotenství

Údaje o podávání nifuroxazidu těhotným ženám jsou omezené. Studie na zvířatech jsou z hlediska reprodukční toxicity nedostatečné. Nifuroxazid vykazuje možný mutagenní potenciál (viz bod 5.3). Přípravek [název přípravku] se proto v těhotenství nedoporučuje a nemají ho užívat ženy ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci.

Laktace

Není známo, zda se nifuroxazid nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Vzhledem k tomu, že má [název přípravku] špatnou biologickou dostupnost (absorpce z GIT přibližně 10–20 % dávky), bude množství v mléce pravděpodobně nízké. Nelze však vyloučit vliv na gastrointestinální mikrobiom kojících dětí. Vzhledem k nedostatku zkušeností z klinické praxe se léčba přípravkem [název přípravku] během kojení nedoporučuje.

Fertilita

Ze studií na zvířatech nejsou k dispozici dostatečné informace o účinku přípravku [název přípravku] na fertilitu.

- Bod 5.2

Informace týkající se zanedbatelné (minimální) absorpce z gastrointestinálního traktu je třeba vymazat a nahradit těmito informacemi:

Přípravek je po perorálním podání částečně absorbován (10–20 %) z gastrointestinálního traktu a je významně metabolizován, přičemž hlavní podíl v cirkulující krvi tvoří metabolity.

- Bod 5.3

Informace, že údaje ze studií genotoxicity a reprodukčních studií neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka, mají být vymazány. Do bodu 5.3 mají být zahrnuty následující informace:

Nifuroxazid vykazuje možný mutagenní potenciál.

Karcinogenní potenciál nifuroxazidu byl hodnocen u myší (50/pohlaví/skupina) a potkanů (52/pohlaví/skupina), kteří dostávali nifuroxazid ve stravě po dobu 2 let v dávkách 0, 200, 600 nebo 1 800 mg/kg/den. I přes mutagenní vlastnosti nebyla karcinogenita nifuroxazidu prokázána u myší ani u potkanů.

Na základě porovnání ploch povrchu je relativní násobek expozice maximální lidské dávce 1 800 mg (493 mg/m² za předpokladu 60kg tělesné hmotnosti pacienta) ve dvouletých studiích u myší a potkanů (5 400 mg/m² a 10 800 mg/m²) 11násobný a 22násobný.

Příbalová informace

- 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat

Upozornění a opatření

- Jako preventivní opatření nemá být přípravek [název přípravku] podáván během těhotenství **a během kojení**. Použití během kojení je možné v případě krátkodobé léčby.

Těhotenství a kojení

Jako preventivní opatření nemá být přípravek [název přípravku] podáván během těhotenství **a během kojení**. Použití během kojení je možné v případě krátkodobé léčby. **U žen ve fertilním věku se [název přípravku] má používat pouze tehdy, pokud používají účinnou antikoncepci.**

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v dubnu 2022
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	6. června 2022
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	5. srpna 2022