

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para la nifuroxazida, las conclusiones científicas son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre el uso durante el embarazo y la lactancia, la mutagenicidad y la carcinogenicidad procedentes de estudios *in vitro/in vivo*, la bibliografía y las notificaciones espontáneas, el PRAC considera que la nifuroxazida ha demostrado un posible potencial mutagénico y, por tanto, no debe utilizarse durante el embarazo y la lactancia y no debe recomendarse a las mujeres en edad fértil a menos que utilicen un método anticonceptivo eficaz. Por ello, el PRAC concluye que la información sobre los productos que contienen nifuroxazida debe modificarse en consecuencia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para la nifuroxazida, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) nifuroxazida no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen nifuroxazida y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el/los medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Resumen de las características del producto

- Sección 4.6

La recomendación relativa al uso durante el embarazo, la lactancia y en mujeres en edad fértil debe modificarse o incluirse de la siguiente manera:

Embarazo

Los datos relativos al uso de la nifuroxazida en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción. La nifuroxazida muestra un posible potencial mutagénico (ver sección 5.3). Por tanto, no se recomienda el uso de [nombre del producto] durante el embarazo y no debe utilizarse en mujeres en edad fértil que no estén utilizando un método anticonceptivo eficaz.

Lactancia

Se desconoce si la nifuroxazida o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Dado que [nombre del producto] presenta una baja biodisponibilidad (absorción de aproximadamente el 10-20 % de la dosis en el tubo digestivo), es probable que la cantidad presente en la leche sea baja. Sin embargo, no puede descartarse un efecto sobre el microbioma gastrointestinal de los lactantes alimentados con leche materna. Debido a la falta de experiencia en la práctica clínica, no se recomienda el tratamiento con [nombre del producto] durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de información suficiente a partir de estudios en animales sobre el efecto de [nombre del producto] en la fertilidad.

- Sección 5.2

La información relativa a la absorción insignificante (mínima) en el tubo digestivo debe eliminarse y sustituirse por la siguiente información:

El producto se absorbe parcialmente (10-20 %) en el tubo digestivo tras la administración oral y se metaboliza de forma significativa, de manera que las principales fracciones circulantes en la sangre son metabolitos.

- Sección 5.3

Debe suprimirse la información que indica que los datos de los estudios de genotoxicidad y reproducción no revelan ningún riesgo especial para los seres humanos. Asimismo, debe incluirse la siguiente información en la sección 5.3:

La nifuroxazida muestra un posible potencial mutagénico.

El potencial carcinógeno de la nifuroxazida se evaluó en ratones (50 de cada sexo por grupo) y ratas (52 de cada sexo por grupo) que recibieron nifuroxazida en la dieta durante 2 años en dosis de 0, 200, 600 o 1800 mg/kg/día. A pesar de las propiedades mutagénicas, no se ha demostrado la carcinogenicidad de la nifuroxazida en ratones ni en ratas.

A tenor de las comparaciones de la superficie corporal, el múltiplo relativo de exposición a la dosis máxima en humanos de 1 800 mg (493 mg/m² suponiendo un peso del paciente de 60 kg) de los estudios de 2 años en ratones y ratas (5 400 mg/m² y 10 800 mg/m², respectivamente) es de 11 y 22 veces.

Prospecto

- 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar [nombre del producto]

Advertencias y precauciones

- Como precaución, [nombre del producto] no debe administrarse durante el embarazo **ni durante la lactancia**. ~~El uso durante la lactancia es posible en caso de tratamiento a corto plazo.~~

Embarazo y lactancia

Como precaución, [nombre del producto] no debe administrarse durante el embarazo **ni durante la lactancia**. ~~El uso durante la lactancia es posible en caso de tratamiento a corto plazo.~~ **En mujeres en edad fértil [nombre del producto] solo debe utilizarse si utiliza un método anticonceptivo eficaz.**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de abril de 2022
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	6 de junio de 2022
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	5 de agosto de 2022