

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le nifuroxazide, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au vu des données disponibles sur l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement, la mutagénicité et la cancérogénicité issues d'études in vitro/in vivo, de la littérature et de rapports spontanés, le PRAC considère que le nifuroxazide a montré un potentiel mutagène possible et qu'il ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement et ne doit pas être recommandé aux femmes en âge de procréer sauf si elles utilisent une contraception efficace. Le PRAC est parvenu à la conclusion que les informations sur les produits contenant du nifuroxazide doivent être modifiées en conséquence.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au nifuroxazide, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant le nifuroxazide demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiée(s). Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du nifuroxazide sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicament(s) autorisé(s) au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.6

La recommandation concernant l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement et l'utilisation chez les patients en âge de procréer doit être modifiée ou incluse comme suit:

Grossesse

Il existe peu de données sur l'utilisation du nifuroxazide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure à une toxicité sur la reproduction. Le nifuroxazide montre un possible potentiel mutagène (voir rubrique 5.3). Par conséquent, [nom du produit] n'est pas recommandé pendant la grossesse et ne doit pas être utilisé par les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace.

Allaitement

On ne sait pas si le nifuroxazide ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Étant donné que [nom du produit] a une faible biodisponibilité (absorption par le tractus gastro-intestinal pour environ 10 à 20 % de la dose), la quantité dans le lait est probablement faible. Toutefois, une incidence sur le microbiote gastro-intestinal des nourrissons allaités ne peut être exclue. En raison du manque d'expérience clinique, le traitement par [nom du produit] pendant l'allaitement n'est pas recommandé.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal ne fournissent pas suffisamment d'informations sur l'effet de [nom du produit] sur la fertilité.

- Rubrique 5.2

Les informations relatives à l'absorption négligeable (minimale) par le tractus gastro-intestinal doivent être supprimées et remplacées par les informations suivantes:

Le produit est partiellement absorbé (10 à 20 %) par le tractus gastro-intestinal après une administration orale et est métabolisé de manière significative, les principales fractions circulantes dans le sang étant des métabolites.

- Rubrique 5.3

Les informations selon lesquelles les données des études de génotoxicité et de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour les humains doivent être supprimées. Les informations suivantes doivent être incluses dans la rubrique 5.3:

Le nifuroxazide montre un possible potentiel mutagène

Le potentiel cancérigène du nifuroxazide a été évalué chez des souris (50/genre/groupe) et des rats (52/genre/groupe) ayant reçu du nifuroxazide dans le cadre d'un régime alimentaire

pendant deux ans à des doses de 0, 200, 600 ou 1 800 mg/kg/jour. Malgré des propriétés mutagènes, la carcinogénicité du nifuroxazide n'a été prouvée ni chez la souris ni chez le rat.

Sur la base de comparaisons en fonction de la surface corporelle, le multiple relatif d'exposition à la dose humaine maximale de 1 800 mg (493 mg/m² en supposant un poids du patient de 60 kg) des études chez la souris et le rat (5 400 mg/m² et 10 800 mg/m², respectivement) exposés pendant deux ans est de 11 et 22 fois.

Notice

- 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre [nom du produit]

Avertissements et précautions

- Par précaution, [nom du produit] ne doit pas être administré pendant la grossesse **et l'allaitement**. ~~L'utilisation pendant l'allaitement est possible en cas de traitement de courte durée.~~

Grossesse et allaitement

Par précaution, [nom du produit] ne doit pas être administré pendant la grossesse **et l'allaitement**. ~~L'utilisation pendant l'allaitement est possible en cas de traitement de courte durée.~~ **Chez les femmes en âge de procréer, [nom du produit] ne doit être utilisé que si elles utilisent une contraception efficace.**

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh d'avril 2022
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	6 juin 2022
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	5 août 2022