

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
<dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per nifuroxazide, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili, tratti da studi *in vitro/in vivo*, dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, sull'uso durante la gravidanza e l'allattamento, sulla mutagenicità e sulla carcinogenicità, , il PRAC ritiene che nifuroxazide abbia mostrato un possibile potenziale mutageno e pertanto non debba essere usato durante la gravidanza e l'allattamento e non debba essere raccomandato nelle donne in età fertile, a meno che non utilizzino un efficace metodo contraccettivo. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dei medicinali contenenti nifuroxazide debbano essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su nifuroxazide il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti nifuroxazide sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti nifuroxazide fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.6

La raccomandazione relativa all'uso durante la gravidanza, l'allattamento e l'uso in pazienti in età fertile deve essere modificata o inclusa come segue:

Gravidanza

I dati relativi all'uso di nifuroxazide in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare tossicità riproduttiva. Nifuroxazide mostra un possibile potenziale mutageno (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, [denominazione del medicinale] non è raccomandato durante la gravidanza e non deve essere usato da donne in età fertile che non usano efficaci misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se nifuroxazide o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Poiché [denominazione del medicinale] ha una scarsa biodisponibilità (assorbimento dal GIT di circa il 10-20% della dose), è probabile che il contenuto nel latte sia basso. Tuttavia, non si può escludere un impatto sul microbioma gastrointestinale dei neonati allattati con latte materno. A causa della mancanza di esperienza nella pratica clinica, durante l'allattamento, il trattamento con [denominazione del medicinale] non è raccomandato.

Fertilità

Dagli studi sugli animali non sono disponibili informazioni sufficienti sugli effetti di [denominazione del medicinale] sulla fertilità.

- Paragrafo 5.2

Le informazioni riguardanti trascurabile (minimo) assorbimento dal tratto gastrointestinale devono essere cancellate e sostituite dalle seguenti informazioni:

Dopo somministrazione perorale, il prodotto è parzialmente assorbito (10-20 %) dal tratto gastrointestinale ed è metabolizzato in misura significativa; le principali frazioni che circolano nel sangue sono metaboliti.

- Paragrafo 5.3

Le informazioni secondo cui i dati provenienti dagli studi di genotossicità e riproduzione non hanno rivelato alcun rischio particolare per l'uomo devono essere cancellate. Le seguenti informazioni devono essere incluse nel paragrafo 5.3:

Nifuroxazide mostra un possibile potenziale mutageno.

Il potenziale carcinogeno di nifuroxazide è stato valutato in topi (50/genere/gruppo) e ratti (52/genere/gruppo) che hanno ricevuto nifuroxazide con la dieta per 2 anni a dosi di 0, 200,

600 o 1800 mg/kg/giorno. Nonostante le proprietà mutagene, la carcinogenicità di nifuroxazide non è stata dimostrata, né nei topi, né nei ratti.

Sulla base delle comparazioni delle superfici corporee, negli studi di 2 anni su topi e ratti (rispettivamente, 5 400 mg/m² e 10 800 mg/m²), l'esposizione è stata da 11 a 22 volte maggiore di quella ottenuta nell'uomo con la dose massima di 1800 mg (493 mg/m², ipotizzando un peso del paziente di 60 kg) .

Foglio illustrativo

- 2. Cosa deve sapere prima di prendere [denominazione del medicinale]

Avvertenze e precauzioni

- A scopo precauzionale, [denominazione del medicinale] non deve essere somministrato durante la gravidanza **e durante l'allattamento**. L'uso durante l'allattamento è possibile in caso di trattamento a breve termine.

Gravidanza e allattamento

A scopo precauzionale, [denominazione del medicinale] non deve essere somministrato durante la gravidanza **e durante l'allattamento**. L'uso durante l'allattamento è possibile in caso di trattamento a breve termine. **Le donne in età fertile devono usare [denominazione del medicinale] solo se stanno utilizzando un efficace metodo contraccettivo.**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di aprile 2022
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	6 giugno 2022
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	5 agosto 2022