

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s)
autorização(ões) de introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para nifuroxazida, as conclusões científicas são as seguintes:

Tendo em conta os dados disponíveis sobre a utilização durante a gravidez e durante a amamentação, a mutagenicidade e a carcinogenicidade provenientes de estudos in vitro/in vivo, da literatura e de notificações espontâneas, o PRAC considera que nifuroxazida demonstrou um possível potencial mutagénico, pelo que não deve ser utilizada durante a gravidez e durante a amamentação e não deve ser recomendada para mulheres com potencial para engravidar, a menos que estejam a utilizar um método contraceutivo eficaz. O PRAC concluiu que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm nifuroxazida deve ser alterada em conformidade.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas a nifuroxazida, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) nifuroxazida se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm nifuroxazida estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados-Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s)
autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.6

A recomendação relativa à utilização na gravidez, durante a amamentação e em doentes com potencial para engravidar deve ser alterada ou incluída do seguinte modo:

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de nifuroxazida em mulheres grávidas é limitada. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva. Nifuroxazida demonstra um possível potencial mutagénico (ver secção 5.3). Por conseguinte, [nome do medicamento] não é recomendado durante a gravidez e não deve ser utilizado por mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos eficazes.

Lactação

Desconhece-se se nifuroxazida ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Dado que [nome do medicamento] tem uma biodisponibilidade reduzida (absorção no TGI de cerca de 10-20 % da dose), é provável que a quantidade no leite seja baixa. No entanto, não pode ser excluído um impacto no microbioma gastrointestinal dos lactentes. Devido à falta de experiência da prática clínica, o tratamento com [nome do medicamento] durante a amamentação não é recomendado.

Fertilidade

Não existe informação suficiente disponível em estudos com animais sobre o efeito de [nome do medicamento] na fertilidade.

- Secção 5.2

As informações relativas à absorção negligenciável (mínima) pelo trato gastrointestinal devem ser eliminadas e substituídas pelas seguintes informações:

O medicamento é parcialmente absorvido (10-20 %) pelo trato gastrointestinal após administração peroral e é significativamente metabolizado, sendo os principais grupos que circulam no sangue os metabolitos.

- Secção 5.3

Deve ser eliminada a informação de que os dados de estudos de genotoxicidade e reprodução não revelaram risco especial para os seres humanos. Além disso, as seguintes informações devem ser incluídas na secção 5.3:

Nifuroxazida demonstra um possível potencial mutagénico.

O potencial carcinogénico de nifuroxazida foi avaliado em ratinhos (50/género/grupo) e ratos (52/género/grupo) que receberam nifuroxazida na dieta durante 2 anos, nas doses de 0, 200,

600 ou 1800 mg/kg/dia. Apesar das propriedades mutagénicas, a carcinogenicidade de nifuroxazida não foi comprovada em ratinhos nem em ratos.

Com base em comparações da área de superfície, o múltiplo relativo de exposição à dose humana máxima de 1800 mg (493 mg/m² assumindo um peso do doente de 60 kg) dos estudos de 2 anos em ratinhos e em ratos (5400 mg/m² e 10 800 mg/m², respetivamente) é de 11 e 22 vezes.

Folheto Informativo

- 2. O que precisa de saber antes de tomar [nome do medicamento]

Advertências e precauções

- Como medida de precaução, [nome do medicamento] não deve ser administrado durante a gravidez **e a amamentação**. ~~A utilização durante a amamentação é possível em caso de tratamento de curta duração.~~

Gravidez e amamentação

Como medida de precaução, [nome do medicamento] não deve ser administrado durante a gravidez **e a amamentação**. ~~A utilização durante a amamentação é possível em caso de tratamento de curta duração.~~ **Em mulheres com potencial para engravidar, [nome do medicamento] só deve ser utilizado se estiverem a utilizar um método contraceutivo eficaz.**

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de abril de 2022
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	6 de junho de 2022
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	5 de agosto de 2022