

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru nifuroxazidă, concluziile științifice sunt următoarele:

Având în vedere datele disponibile privind utilizarea în timpul sarcinii și alăptării, mutagenitatea și carcinogenitatea obținute din studiile in vitro/in vivo, din literatura de specialitate și din raportările spontane, PRAC consideră că nifuroxazida a demonstrat un posibil potențial mutagen și, prin urmare, nu trebuie utilizată în timpul sarcinii și alăptării și nu trebuie recomandată femeilor aflate la vârstă fertilă cu excepția cazului în care utilizează o metodă contraceptivă eficientă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin nifuroxazidă trebuie modificate în consecință.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru nifuroxazidă, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin nifuroxazidă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE sau fac obiectul unor proceduri ulterioare de autorizare la nivelul UE și alte medicamente care conțin nifuroxazidă, CMDh recomandă ca statele membre interesate și solicitanții/deținătorii autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această poziție a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din informațiile referitoare la medicament (textul nou este subliniat și îngrosat, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.6

Recomandarea privind utilizarea în timpul sarcinii și alăptării și utilizarea la pacientele aflate la vârsta fertilă trebuie modificată sau inclusă după cum urmează:

Sarcină

Datele provenite din utilizarea nifuroxazidei la femeile gravide sunt limitate. Studiile pe animale sunt insuficiente pentru evidentierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere. Nifuroxazida prezintă un posibil potențial mutagen (vezi pct. 5.3). Prin urmare, [denumirea medicamentului] nu este recomandat în timpul sarcinii și nu trebuie utilizat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode contraceptive eficiente.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nifuroxazida sau metabolizii acesteia se excretă în laptele uman. Deoarece [denumirea medicamentului] are biodisponibilitate scăzută (absorbție din tractul gastrointestinal de aproximativ 10-20 % din doză), cantitatea din lapte este probabil scăzută. Cu toate acestea, nu poate fi exclus un impact asupra microbiomului gastrointestinal al sugărilor alăptați la sân. Din cauza lipsei de experiență practică clinică, tratamentul cu [denumirea medicamentului] nu este recomandat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile pe animale nu oferă informații suficiente privind efectul [denumirea medicamentului] asupra fertilității.

- Punctul 5.2

Informațiile privind absorbția neglijabilă (minimă) din tractul gastrointestinal trebuie eliminate și înlocuite cu următoarele informații:

În urma administrării pe cale orală, medicamentul este absorbit parțial (10-20 %) din tractul gastrointestinal și este metabolizat semnificativ, principalele fragmente care circulă în sânge fiind metaboliti.

- Punctul 5.3

Trebuie eliminate informațiile conform cărora datele din studiile de genotoxicitate și de reproducere nu au evidențiat niciun risc special la oameni. La punctul 5.3 trebuie incluse următoarele informații:

Nifuroxazida prezintă un posibil potențial mutagen.

Potențialul carcinogen al nifuroxazidei a fost evaluat la șoareci (50/sex/grup) și șobolani (52/sex/grup) care au primit nifuroxazidă în alimentație timp de 2 ani în doze de 0, 200, 600

sau 1800 mg/kg/zi. În ciuda proprietăților mutagene, nu s-a demonstrat carcinogenitatea nifuroxazidei nici la șoareci, nici la șobolani.

Pe baza comparațiilor privind suprafața corporală, multiplul relativ al expunerii la doza maximă la om de 1 800 mg (493 mg/m², presupunând o greutate de 60 kg a pacientului) din studiile cu durată de 2 ani efectuate la șoareci și șobolani (5 400 mg/m² și, respectiv, 10 800 mg/m²) este de 11 și, respectiv, 22 ori mai mare.

Prospect

- 2. Ce trebuie să știți înainte să luați <denumirea medicamentului>

Atenționări și precauții

- Ca măsură de precauție, [denumirea medicamentului] este contraindicat în timpul sarcinii **și alăptării**. În cazul tratamentului de scurtă durată, este posibilă utilizarea în timpul alăptării.

Sarcina și alăptarea

Ca măsură de precauție, [denumirea medicamentului] este contraindicat în timpul sarcinii **și alăptării**. În cazul tratamentului de scurtă durată, este posibilă utilizarea în timpul alăptării. **La femeile aflate la vârstă fertilă, [denumirea medicamentului] trebuie utilizat numai dacă se utilizează metode contraceptive eficiente.**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din aprilie 2022
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	6 iunie 2022
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	5 august 2022