

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der
Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Nitrofurantoin, Nifurtoinol wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Auf der Grundlage der Literaturrecherche und der Daten aus Sicherheitsdatenbanken war der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Nitrofurantoin, Nifurtoinol und autoimmuner Hepatitis, interstitieller Nephritis und kutaner Vaskulitis plausibel ist. Daher empfiehlt der PRAC, die Produktinformationen durch Aufführen dieser Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit „unbekannt“ zu aktualisieren. Aufgrund der Schwere der autoimmunen Hepatitis sollte diese unerwünschte Arzneimittelwirkung außerdem in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels berücksichtigt werden. Die Packungsbeilage sollte entsprechend aktualisiert werden.

Außerdem wird die Kontraindikation bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung auf der Grundlage der von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen bereitgestellten Daten und den Angaben aus der Literatur bezüglich des Grenzwerts der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) auf < 45 ml/min aktualisiert.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Nitrofurantoin, Nifurtoinol der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Nitrofurantoin, Nifurtoinol enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Nitrofurantoin, Nifurtoinol enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

**Änderungen der Produktinformationen des / der national zugelassenen
Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformationen aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.3

Kontraindikation bezüglich Nierenfunktionsstörung

~~<...> (Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min) <...> (Kreatinin-Clearance unter 40 ml/min) <...>~~

Außerdem sind alle anderen Werte für die Kreatinin-Clearance, die von „unter 45 ml/min“ abweichen, zu löschen.

<...> **(eGFR unter 45 ml/min)** <...>

Abschnitt 4.4

Hepatotoxizität

Leberreaktionen, einschließlich Hepatitis, autoimmune Hepatitis, cholestatische Gelbsucht, chronisch aktive Hepatitis und Lebernekrose, treten selten auf. Es wurden Todesfälle berichtet. Das Einsetzen chronisch aktiver Hepatitis kann schleichend stattfinden, und Patienten müssen regelmäßig auf Änderungen in biochemischen Tests hin überwacht werden, die auf eine Leberschädigung hinweisen können. Sollte Hepatitis auftreten, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden, und es sind geeignete Maßnahmen zu treffen.

Abschnitt 4.8

Erkrankungen des Immunsystems: **Kutane Vaskulitis (Häufigkeit – unbekannt).**

Leber- und Gallenerkrankungen: **Autoimmune Hepatitis (Häufigkeit – unbekannt).**

Erkrankungen der Nieren und Harnwege: **Interstitielle Nephritis (Häufigkeit – unbekannt).**

Packungsbeilage

Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Ermüdung (Fatigue), Gelbfärbung der Haut oder Augen, Juckreiz, Hautausschläge, Gelenkschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, dunkler Urin und blasser oder grauer Stuhl auftreten. Diese können Symptome einer Leberschädigung sein.

Abschnitt 4

Entzündung der Wände der kleinen Blutgefäße, die Hautläsionen verursachen können, mit unbekannter Häufigkeit.

Leberentzündung, weil das Immunsystem die Leberzellen bekämpft, mit unbekannter Häufigkeit.

Entzündung des die Tubuli umgebenden Nierengewebes, welche zu Nierenfunktionsstörung führt, mit unbekannter Häufigkeit.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im November 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	3. Januar 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	27. Februar 2019