

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την(τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη νιτροφουραντοΐνη, νιφουρτοινόλη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Με βάση την ανασκόπηση βιβλιογραφίας και δεδομένων από βάσεις δεδομένων ασφαλείας, η PRAC έκρινε ότι είναι ευλόγως πιθανή μια αιτιώδης σχέση μεταξύ νιτροφουραντοΐνης, νιφουρτοινόλης και αυτοάνοσης ηπατίτιδας, διάμεσης νεφρίτιδας και δερματικής αγγειίτιδας και, κατά συνέπεια, συνιστά την επικαιροποίηση των Πληροφοριών προϊόντος, ώστε οι εν λόγω ανεπιθύμητες αντιδράσεις να αναφέρονται ως «άγνωστης» συχνότητας. Επιπλέον, λόγω της σοβαρότητας της αυτοάνοσης ηπατίτιδας, η εν λόγω ανεπιθύμητη αντίδραση θα πρέπει επίσης να αναφέρεται στην παράγραφο 4.4 της Περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος. Το φύλλο οδηγιών χρήσης θα πρέπει να επικαιροποιηθεί αναλόγως.

Επιπρόσθετα, με βάση τα δεδομένα που παρέχονται από τους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας και τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία, η αντένδειξη σε ασθενείς με νεφρική βλάβη επικαιροποιείται όσον αφορά το επίπεδο των τιμών αποκοπής του εκτιμώμενου ρυθμού σπειραματικής διήθησης (eGFR) σε 45 ml/min.

Η συντονιστική ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία για φάρμακα για ανθρώπινη χρήση (CMDh) συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τη νιτροφουραντοΐνη, νιφουρτοινόλη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους κινδύνου του(των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) νιτροφουραντοΐνη, νιφουρτοινόλη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η(οι) άδεια(-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της ενιαίας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν νιτροφουραντοΐνη, νιφουρτοινόλη και διαθέτουν επί του παρόντος άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να λάβουν δεόντως υπόψη τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα Ι Ι

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου (-ων)
φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος

Παράγραφος 4.3

Αντένδειξη που αφορά νεφρική βλάβη

<...> (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 60 ml/min) <...> (κάθαρση κρεατινίνης κάτω από 40 ml/min)
<...>

Επιπλέον, διαγράψτε οποιαδήποτε άλλη τιμή κάθαρσης κρεατινίνης πλην της «κάτω από 45 ml/min».

<...> (eGFR κάτω από 45 ml/min) <...>

Παράγραφος 4.4

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης ηπατίτιδας, αυτοάνοσης ηπατίτιδας, χολοστατικού ίκτερου, χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας και ηπατικής νέκρωσης, προκύπτουν σπάνια. Έχουν αναφερθεί θάνατοι. Η εκδήλωση της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας μπορεί να είναι ύπουλη, και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται περιοδικά για αλλαγές στις βιοχημικές εξετάσεις που θα μπορούσαν να υποδηλώνουν ηπατική βλάβη. Εάν εμφανισθεί ηπατίτιδα, το φάρμακο πρέπει να αποσυρθεί άμεσα και πρέπει να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα.

Παράγραφος 4.8

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος: Δερματική αγγειίτιδα (συχνότητα - άγνωστη).

Διαταραχές ήπατος και χοληφόρων: Αυτοάνοση ηπατίτιδα (συχνότητα - άγνωστη).

Διαταραχές νεφρών και ουροποιητικού: Διάμεση νεφρίτιδα (συχνότητα - άγνωστη).

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Παράγραφος 2

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε το γιατρό σας, εάν εμφανίσετε κόπωση, κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών, κνησμό, δερματικά εξανθήματα, πόνο στις αρθρώσεις, δυσφορία στην κοιλιακή χώρα, ναυτία, έμετο, ανορεξία, σκουρόχρωμα ούρα, και ανοιχτόχρωμα ή γκριζα κόπρανα. Ενδέχεται να πρόκειται για συμπτώματα ηπατικής διαταραχής.

Παράγραφος 4

Φλεγμονή στα τοιχώματα των μικρών αιμοφόρων αγγείων, η οποία προκαλεί δερματικές βλάβες με συχνότητα που δεν είναι γνωστή.

Φλεγμονή του ήπατος λόγω της στροφής του ανοσοποιητικού συστήματος εναντίον των ηπατικών κυττάρων με συχνότητα που δεν είναι γνωστή.

Φλεγμονή του νεφρικού ιστού γύρω από τα σωληνάρια, η οποία προκαλεί νεφρική βλάβη με συχνότητα που δεν είναι γνωστή.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Νοέμβριο του 2018
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης στις εθνικές αρμόδιες αρχές:	03 Ιανουαρίου 2019
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	27 Φεβρουαρίου 2019