

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de los términos de
la(s) autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de los Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para nitrofurantoína, nifurtoinol, las conclusiones científicas son las siguientes:

Con base en la revisión de bibliografía y los datos de las bases de datos de seguridad, el PRAC consideró que es posible una relación causal entre nitrofurantoína, nifurtoinol, y hepatitis autoinmune, nefritis intersticial y vasculitis cutánea y, por tanto, recomienda actualizar la información del producto incluyendo dichas reacciones adversas con una frecuencia «no conocida». Además, debido a la gravedad de la hepatitis autoinmune, esta reacción adversa a medicamento se debe reflejar en la sección 4.4 del Resumen de las características del producto. El prospecto se debe actualizar en consecuencia.

Adicionalmente, según los datos proporcionados por los titulares de las autorizaciones de comercialización y los datos de la bibliografía, la contraindicación en pacientes con insuficiencia renal se actualiza con respecto al nivel de corte de la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) a < 45 ml/min.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para nitrofurantoína, nifurtoinol, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) nitrofurantoína, nifurtoinol, no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen nitrofurantoína, nifurtoinol y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados miembros concernidos así como el solicitante/titular de las autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el(los) medicamento(s)
autorizados por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~atravesado con barra)

Resumen de las características del producto

Sección 4.3

Contraindicación relativa a la insuficiencia renal

<...> (~~aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min~~) <...> (~~aclaramiento de creatinina inferior a 40 ml/min~~) <...>

Y eliminar cualquier otro valor de aclaramiento de creatinina diferente de «inferior a 45 ml/min».

<...> (**eGFR inferior a 45 ml/min**) <...>

Sección 4.4

Hepatotoxicidad

Las reacciones hepáticas, incluidas hepatitis, hepatitis autoinmune, ictericia colestática, hepatitis crónica activa y necrosis hepática, se producen de forma rara. Se han notificado muertes. La manifestación de la hepatitis crónica activa puede ser insidiosa, por lo que los pacientes se deben someter a exámenes periódicos para identificar cambios en pruebas bioquímicas que sean indicativos de daño hepático. Si se produce hepatitis, el medicamento se debe retirar de inmediato y se deben tomar medidas adecuadas.

Sección 4.8

Trastornos del sistema inmunológico: **Vasculitis cutánea (frecuencia no conocida).**

Trastornos hepatobiliares: **Hepatitis autoinmune (frecuencia no conocida).**

Trastornos renales y urinarios: **Nefritis intersticial (frecuencia no conocida).**

Prospecto

Sección 2

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico si experimenta fatiga, coloración amarillenta de la piel o los ojos, prurito, erupciones cutáneas, dolor en las articulaciones, molestias abdominales, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, orina oscura y heces blanquecinas o grises. Pueden ser síntomas de un trastorno hepático.

Sección 4

Inflamación de las paredes de los vasos sanguíneos pequeños, que causan lesiones de la piel con una frecuencia no conocida.

Inflamación del hígado debida a una activación del sistema inmunológico contra las células hepáticas con una frecuencia no conocida.

Inflamación del tejido del riñón que rodea los túbulos, que causa insuficiencia renal con una frecuencia no conocida.

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la aplicación de esta posición

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de noviembre de 2018
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	03/01/2019
Implementación del dictamen por los Estados miembros (presentación de una modificación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	27/02/2019