

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des clauses de la / des
autorisations de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant la nitrofurantoïne et le nifurtoïinol, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

En se fondant sur l'examen de la littérature et des données issues des bases de données sur l'innocuité, le PRAC a estimé qu'une relation de cause à effet entre la nitrofurantoïne, le nifurtoïinol et l'hépatite auto-immune, la néphrite interstitielle et la vascularite cutanée est vraisemblable. Il recommande donc une mise à jour des informations sur le produit en répertoriant ces effets indésirables avec une fréquence « inconnue ». De plus, en raison de la gravité de l'hépatite auto-immune, cet effet indésirable lié au médicament doit également être mentionné à la rubrique 4.4 du résumé des caractéristiques du produit. La notice doit être mise à jour en conséquence.

En outre, sur la base des données fournies par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché et des données de la littérature, la contre-indication chez les patients atteints d'insuffisance rénale est mise à jour en ce qui concerne la valeur seuil du taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) inférieur à 45 ml/min.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la nitrofurantoïne et au nifurtoïinol, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du (des) médicament(s) contenant la nitrofurantoïne et le nifurtoïinol demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle la/les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant la nitrofurantoïne et le nifurtoïinol sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les États membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

ANNEXE II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicaments autorisés au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte **est souligné et en gras**, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.3

Contre-indication relative à l'insuffisance rénale

~~<...> (clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min) <...> (clairance de la créatinine inférieure à 40 ml/min) <...>~~

Et supprimer toute autre valeur de clairance de la créatinine différente de « inférieure à 45 ml/min ».

~~<...> (TFGe inférieur à 45 ml/min) <...>~~

Rubrique 4.4

Hépatotoxicité

Les réactions hépatiques, notamment l'hépatite, l'hépatite auto-immune, l'ictère cholestatique, l'hépatite chronique active et la nécrose hépatique, sont rares. Des décès ont été signalés. L'apparition d'une hépatite chronique active peut être insidieuse. Il convient donc de surveiller régulièrement les patients afin de déceler toute modification éventuelle des tests biochimiques indiquant une lésion hépatique. En cas d'hépatite, le médicament doit être retiré immédiatement et des mesures appropriées doivent être prises.

Rubrique 4.8

*Affections du système immunitaire : **Vascularite cutanée (fréquence inconnue).***

*Affections hépatobiliaires : **Hépatite auto-immune (fréquence inconnue).***

*Affections du rein et des voies urinaires : **Néphrite interstitielle (fréquence inconnue).***

Notice

Rubrique 2

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin si vous ressentez de la fatigue, un jaunissement de la peau ou des yeux, des démangeaisons, des éruptions cutanées, des douleurs articulaires, un inconfort abdominal, des nausées, des vomissements, une perte d'appétit, une urine foncée et des selles claires ou grises. Il peut s'agir de symptômes de troubles hépatiques.

Rubrique 4

Inflammation des parois des petits vaisseaux sanguins, provoquant des lésions cutanées avec une fréquence inconnue.

Inflammation hépatique due à une réactivation du système immunitaire contre les cellules hépatiques avec une fréquence inconnue.

Inflammation du tissu rénal entourant les tubules, provoquant une insuffisance rénale avec une fréquence inconnue.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Réunion du CMDh de novembre 2018
Transmission de la traduction des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	3 janvier 2019
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	27 février 2019