

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za nitrofurantoin i nifurtoinol, znanstveni zaključci su sljedeći:

Na temelju pregleda literature i podataka iz baza podataka o sigurnosti, PRAC je smatrao da je uzročno-posljedična povezanost nitrofurantoina i nifurtoinola sa autoimunim hepatitisom, intersticijskim nefritisom i kutanim vaskulitisom moguća, stoga preporučuje ažuriranje informacija o lijeku navođenjem ovih nuspojava s učestalosti „nepoznato”. Također, zbog ozbiljnosti autoimunog hepatitisa ove bi nuspojave trebale biti navedene i u dijelu 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka. Uputu o lijeku treba ažurirati u skladu s tim.

Nadalje, na temelju podataka dobivenih od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet i podataka iz literature, kontraindikacija u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ažurirana je s obzirom na graničnu razinu procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) od <45 ml/min.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za nitrofurantoin i nifurtoinol, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) nitrofurantoin i nifurtoinol nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnosiitelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže nitrofurantoin i nifurtoinol trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.3

Kontraindikacija koja se odnosi na oštećenje funkcije bubrega

<...> (~~klirens kreatinina manji od 60 ml/min~~) <...> (~~klirens kreatinina manji od 40 ml/min~~) <...>

Izbrisati i sve druge vrijednosti klirensa kreatinina koje nisu „manje od 45 ml/min”.

<...> (eGFR manji od 45 ml/min) <...>

Dio 4.4

Hepatotoksičnost

Jetrene reakcije, uključujući hepatitis, autoimuni hepatitis, kolestatsku žuticu, kronični aktivni hepatitis i nekrozu jetre, rijetko se javljaju. Zabilježeni su smrtni slučajevi. Nastup kroničnog aktivnog hepatitisa može biti neprimjetan pa bolesnike treba periodično pratiti radi uočavanja promjena u biokemijskim pretragama koje bi ukazivale na oštećenje jetre. Ako se pojavi hepatitis, potrebno je odmah prekinuti primjenu lijeka i poduzeti odgovarajuće mjere.

Dio 4.8

*Poremećaji imunološkog sustava: **Kutani vaskulitis (učestalost – nepoznato).***

*Poremećaji jetre i žuči: **Autoimuni hepatitis (učestalost – nepoznato).***

*Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava: **Intersticijski nefritis (učestalost – nepoznato).***

Uputa o lijeku

Dio 2.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ako primijetite umor, žutu boju kože ili očiju, svrbež, kožne osipe, bol u zglobovima, nelagodu u trbuhu, mučninu, povraćanje, gubitak apetita, tamnu mokraću i stolice svijetle ili sive boje. To mogu biti simptomi poremećaja jetre.

Dio 4.

Upala stijenki malih krvnih žila koja uzrokuje lezije (promjene) na koži, nepoznate učestalosti.

Upala jetre uzrokovana napadom imunološkog sustava na stanice jetre, nepoznate učestalosti.

Upala bubrega koja zahvaća tkivo oko bubrežnih tubula i uzrokuje oštećenje funkcije bubrega, nepoznate učestalosti.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u studenom 2018.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	3. siječnja 2019.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	27. veljače 2019.