

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek)
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a nitrofurantoinra és a nifurtoinolra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésével/jelentéseivel kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A szakirodalom áttekintése és a biztonsági adatbázisok adatai alapján a PRAC úgy ítélte meg, hogy oki összefüggés valószínűsíthető a nitrofurantoin és a nifurtoinol, valamint az autoimmun hepatitis, az interstitialis nephritis és a cutan vasculitis között, ezért javasolja a kísérőiratok frissítését ezen mellékhatások beemelésével „ismeretlen” gyakorisággal. Ezenkívül az autoimmun hepatitis súlyossága miatt ezt a mellékhatást az alkalmazási előírás 4.4 pontjában is meg kell jeleníteni. A betegtájékoztatót ennek megfelelően frissíteni kell.

Továbbá a forgalombahozatali engedély tulajdonosai által biztosított és a szakirodalomban található adatok alapján vesekárosodásban az ellenjavallat módosul: a becsült glomerulusfiltrációs ráta (eGFR) alapján a határ <45 ml/perc lesz.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A nitrofurantoinra és a nifurtoinolra vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh úgy véli, hogy a nitrofurantoint és nifurtoinolt tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh álláspontja szerint a termékek forgalomba hozatali engedélyét ezen egyedi PSUR értékelés keretében módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, nitrofurantoint, nifurtoinolt tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalombahozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A Termékinformáció vonatkozó pontjaiban bevezetendő módosítások (az új szöveg **vastag betűvel kiemelve és aláhúzva**, a törölt szöveg áthúzva látható)

Alkalmazási előírás

4.3 pont

Vesekárosodásra vonatkozó ellenjavallatok

<...> (~~60 ml/perc alatti kreatinin-clearance~~) <...> (~~40 ml/perc alatti kreatinin-clearance~~) <...>

A kreatinin clearance-re vonatkozó minden értéket törölni kell, ha az eltér a „45 ml/perc alatti” értéktől.

<...> (**45 ml/perc alatti eGFR**) <...>

4.4 pont

Hepatotoxicitás

Ritkán kialakulhatnak a máj kóros állapotai, beleértve a hepatitist, az autoimmun hepatitist, a cholestaticus sárgaságot, a krónikus aktív hepatitist és a necrosis hepatist. Fatális esetekről is beszámoltak. A krónikus aktív hepatitis alattomosan is kialakulhat, és a betegeknél rendszeresen ellenőrizni kell, hogy a biokémiai próbák nem jeleznek-e májkárosodást. Hepatitis kialakulása esetén a gyógyszer szedését azonnal abba kell hagyni és a meg kell tenni a megfelelő intézkedéseket.

4.8 pont

Immunrendszeri betegségek: **Cutan vasculitis (gyakoriság: ismeretlen).**

Autoimmun májgyulladás: **Autoimmun hepatitis (gyakoriság: ismeretlen).**

Vese- és húgyúti betegségek: **Interstitialis nephritis (gyakoriság: ismeretlen).**

Betegtájékoztató

2. pont

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Forduljon orvosához, ha fáradtságot, a bőr vagy a szemek sárgaságát, viszketést, bőrkiütést, ízületi fájdalmat, hasi diszkomfortérzést, hányingert, hányást, étvágytalanságot, sötét vizeletet, illetve világos vagy szürkés színű székletet tapasztal. Ezek májbetegségre utalhatnak.

4. pont

A kis vérerek falának gyulladása, ami bőrelváltozásokat okozhat. Ezek előfordulási gyakorisága nem ismert.

Májgyulladás az immunrendszer májsejteket károsító hatása következtében. Ennek előfordulási gyakorisága nem ismert.

A vesében lévő tubulusokat körülvevő szövet gyulladása. Ez vesekárosodást okozhat, előfordulási gyakorisága nem ismert.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	A CMDh 2018 novemberi ülése
Az álláspont lefordított mellékleteinek továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2019. január 03.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2019. február 27.