

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i)
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del(i) Rapporto(i) periodico(i) di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per cefditoren, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

In considerazione dei dati disponibili sulla pustolosi esantematica acuta generalizzata (*acute generalised exanthematous pustulosis*, AGEP), sulla colite pseudomembranosa e sulla nefrite tubulo-interstiziale derivati dalla letteratura, da segnalazioni spontanee inclusi alcuni casi con uno stretto rapporto temporale, un *dechallenge* e/o un *rechallenge* positivi, e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che un rapporto di causalità tra cefditoren pivoxil e AGEP, colite pseudomembranosa e nefrite tubulo-interstiziale sia quanto meno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto dei medicinali contenenti cefditoren pivoxil devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su cefditoren il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del(i) medicinale(i) contenente(i) cefditoren sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni del prodotto.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della(e) autorizzazione(i) all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale del(i) medicinale(i) autorizzato(i) a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Reazioni avverse cutanee severe (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), incluse sindrome di Stevens-Johnson (*Stevens-Johnson syndrome*, SJS), necrolisi epidermica tossica (*toxic epidermal necrolysis*, TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), che possono essere rischiose per la vita o fatali, sono state segnalate post-commercializzazione in associazione al trattamento con cefditoren (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi e monitorati attentamente per eventuali reazioni cutanee. Se compaiono segni e sintomi indicativi di tali reazioni, cefditoren deve essere sospeso immediatamente e deve essere considerato un trattamento alternativo (come appropriato). Nel caso in cui il paziente abbia sviluppato una reazione grave, come SJS, TEN o AGEP, con l'uso di cefditoren, il trattamento con cefditoren non deve essere mai più ripreso in tale paziente.

Interferenza con i test di screening neonatale: l'assunzione di cefditoren poco prima del parto può causare una falsa positività al test per l'acidemia isovalerica nel neonato, nell'ambito dello screening neonatale. È pertanto raccomandata l'inclusione di un test di screening di secondo livello per ogni campione ottenuto da neonati che risultano positivi al test per l'acidemia isovalerica, se vi è il sospetto che tali risultati siano falsi positivi correlati a cefditoren (vedere paragrafo 4.6).

- Paragrafo 4.6

Nel paragrafo Gravidanza:

L'assunzione di cefditoren poco prima del parto può causare una falsa positività al test per l'acidemia isovalerica nel neonato, nell'ambito dello screening neonatale (vedere paragrafo 4.4).

- Paragrafo 4.8

Devono essere aggiunte le seguenti reazioni avverse:

- **Colite pseudomembranosa**, nell'ambito della classificazione per sistemi e organi (SOC) Infezioni ed infestazioni, con frequenza non nota.
- **Nefrite tubulo-interstiziale**, nell'ambito della SOC Patologie renali, con frequenza non nota.
- **Pustolosi esantematica acuta generalizzata**, nell'ambito della SOC Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo, con frequenza non nota.

Foglio illustrativo

Paragrafo 2:

Può sviluppare segni e sintomi di reazioni cutanee gravi, tra cui sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e pustolosi esantematica acuta generalizzata. Se nota uno qualsiasi dei sintomi relativi a queste reazioni cutanee gravi descritte nel paragrafo 4, interrompa il trattamento con [Denominazione del medicinale] e si rivolga immediatamente al medico.

Nel paragrafo Gravidanza, allattamento e fertilità

Gravidanza

L'assunzione di [Denominazione del medicinale] poco prima del parto può interferire con i risultati dei test di screening neonatale per le patologie metaboliche. Se lei ha assunto questo medicinale poco prima del parto, deve informarne l'operatore sanitario che esegue il test.

Paragrafo 4

Informi immediatamente il medico se manifesta questi sintomi perché può essere necessario un trattamento medico urgente:

Reazioni cutanee gravi (frequenza non nota, la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- [--- paragrafo esistente sulla sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica, per il quale il testo esatto può essere diverso nel foglio illustrativo di ciascuno Stato membro ---]
- **eruzione cutanea diffusa, squamosa, di colore rosso, con protuberanze sotto la pelle e vescicole, accompagnata da febbre. I sintomi compaiono in genere all'inizio del trattamento (pustolosi esantematica acuta generalizzata).**

(frequenza non nota)

Infiammazione dell'intestino crasso (colon). I segni comprendono diarrea, in genere con sangue e muco, dolore allo stomaco e febbre.

Infiammazione dei reni (nefrite tubulo-interstiziale)

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di dicembre 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	25 gennaio 2026
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	26 marzo 2026