

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini
dell'autorizzazione / delle autorizzazioni alla commercializzazione**

Conclusioni scientifiche

Tenendo in considerazione il resoconto del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (Periodic Safety Update Report, PSUR) per nitrofurantoina e nifurtinolo, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sulla base dell'esame dei dati e della letteratura provenienti dai database di sicurezza, il PRAC ha ritenuto plausibile una relazione causale tra nitrofurantoina e nifurtinolo ed epatite autoimmune, nefrite interstiziale e vasculite cutanea e raccomanda pertanto di aggiornare le informazioni sul prodotto elencando tali reazioni avverse con una frequenza "non nota". Inoltre, a causa della gravità dell'epatite autoimmune, tale reazione avversa al farmaco dovrebbe altresì riflettersi anche nel paragrafo 4.4 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto. Il foglio illustrativo è aggiornato di conseguenza.

In aggiunta, sulla base dei dati forniti dai titolari delle autorizzazioni alla commercializzazione e dalla letteratura, la controindicazione nei pazienti con compromissione renale è aggiornata in relazione al livello del tasso presunto di filtrazione glomerulare (eGFR) inferiore a 45 ml/min.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione /delle autorizzazioni alla commercializzazione

Sulla base delle conclusioni scientifiche su nitrofurantoina e nifurtinolo, il CMDh ritiene che il rapporto benefici/rischi del(i) medicinale(i) contenente(i) nitrofurantoina, nifurtinolo sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni alla commercializzazione dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti nitrofurantoina, nifurtinolo fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni alla commercializzazione tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul prodotto del medicinale autorizzato / dei
medicinali autorizzati 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 4.3

Controindicazioni relative alla compromissione renale

~~<...> (clearance della creatinina inferiore a 60 ml/min) <...> (clearance della creatinina inferiore a 40 ml/min) <...>~~

E cancellare qualsiasi altro valore di clearance della creatinina diverso da "inferiore a 45 ml/min".

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

Paragrafo 4.4

Epatotossicità

Raramente si verificano reazioni epatiche quali epatite, epatite autoimmune, ittero colestatico, epatite cronica attiva e necrosi epatica. Sono stati segnalati casi di morte. L'insorgenza dell'epatite cronica attiva può essere insidiosa e i pazienti devono essere monitorati periodicamente per le variazioni dei test biochimici che potrebbero indicare lesioni epatiche. Qualora insorga l'epatite, il farmaco deve essere sospeso immediatamente e devono essere prese misure appropriate.

Paragrafo 4.8

Disturbi del sistema immunitario: **Vasculite cutanea (frequenza - non nota).**

Patologie epatobiliari: **Epatite autoimmune (frequenza - non nota).**

Patologie renali e urinarie: **Nefrite interstiziale (frequenza - non nota).**

Foglio illustrativo

Paragrafo 2

Avvertenze e precauzioni

Contatti il medico se manifesta affaticamento, ingiallimento della pelle o degli occhi, prurito, eruzioni cutanee, dolori articolari, disturbi addominali, nausea, vomito, perdita di appetito, urine scure e feci pallide o di colore grigio. Possono essere sintomi di disturbi al fegato.

Paragrafo 4

Infiammazione delle pareti dei piccoli vasi sanguigni, causando lesioni cutanee con una frequenza non nota.

Infiammazione del fegato a causa di attivazione del sistema immunitario contro le cellule del fegato con una frequenza non nota.

Infiammazione del tessuto renale circostante i tubuli, che causa compromissione renale con una frequenza non nota.

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 novembre 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	3 gennaio 2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione alla commercializzazione):	27 febbraio 2019