

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor {active substance as EURD list entry}, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van literatuuronderzoek en gegevens uit veiligheidsdatabanken beschouwt het PRAC een causaal verband tussen nitrofurantoïne, nifurtoïinol en auto-immuunhepatitis, interstitiële nefritis en cutane vasculitis als plausibel en adviseert het daarom de productinformatie bij te werken door deze bijwerkingen in de lijst op te nemen met de frequentie 'niet bekend'. Daarnaast moet deze bijwerking vanwege de ernst van auto-immuunhepatitis ook in rubriek 4.4 van de Samenvatting van de productkenmerken worden opgenomen. De bijsluiter moet dienovereenkomstig worden bijgewerkt.

Bovendien is op basis van de gegevens die door de houder van de handelsvergunning zijn verstrekt en de gegevens uit de literatuur de contra-indicatie voor patiënten met nierinsufficiëntie herzien met betrekking tot het niveau van de grenswaarde van de geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) die op <45 ml/min is gesteld.

De CMD(h) stemt in met de door de PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor nitrofurantoïne, nifurtoïinol is de CMD(h) van mening dat de verhouding tussen voordelen en risico's van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) de werkzame stof(fen) nitrofurantoïne bevat(ten) gunstig is op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die nitrofurantoïne bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

**Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde
geneesmiddel(en)**

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de productkenmerken (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.3

Contra-indicatie gerelateerd aan nierinsufficiëntie

~~<...> (creatinineklaring lager dan 60 mL/min) <...> (creatinineklaring lager dan 40 mL/min) <...>~~

En wis iedere andere waarde van creatinineklaring die verschilt van 'lager dan 45 ml/min'.

<...> (**eGFR lager dan 45 ml/min**) <...>

Rubriek 4.4

Hepatotoxiciteit

Hepatische reacties, inclusief hepatitis, auto-immunhepatitis, cholestatische geelzucht, chronische actieve hepatitis en hepatische necrose komen zelden voor. Er zijn sterfgevallen bekend. De eerste symptomen van chronische actieve hepatitis zijn mogelijk bedrieglijk gevaarlijk, patiënten moeten daarom regelmatig gecontroleerd worden op veranderingen in biochemische testresultaten die leverschade kunnen aanduiden. In het geval dat sprake is van hepatitis moet gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en moeten passende maatregelen worden getroffen.

Rubriek 4.8

*Immuunsysteemaandoeningen: **Cutane vasculitis (frequentie – niet bekend).***

*Lever- en galaandoeningen: **Auto-immunhepatitis (frequentie – niet bekend).***

*Nier- en urinewegaandoeningen: **Interstitiële nefritis (frequentie – niet bekend).***

Bijsluiter

Rubriek 2

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met van dit middel?Neem contact op met uw arts indien u last krijgt van vermoeidheid, vergeelde huid of ogen, jeuk, huiduitslag, gewrichtspijn, buikpijn, misselijkheid, braken, verlies van eetlust, donkere urine en bleke of grijsgekleurde ontlasting. Dit zijn mogelijk symptomen van een leveraandoening.

Rubriek 4

Ontsteking van de vaatwanden van kleine bloedvaten waardoor huidlaesies worden veroorzaakt, met onbekende frequentie.

Leverontsteking veroorzaakt doordat het immuunsysteem zich tegen levercellen keert, met een onbekende frequentie.

Ontsteking van nierweefsel rond tubuli, waardoor nierinsufficiëntie wordt veroorzaakt, met onbekende frequentie.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-overeenkomst:	November 2018, bijeenkomst CMDh
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de overeenkomst aan de nationale bevoegde instanties:	03 januari 2019
Tenuitvoerlegging van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	27 februari 2019