

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endringen i vilkårene i  
markedsføringstillatelsen(e)**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for nitrofurantoin og nifurtoinol, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Basert på gjennomgang av litteratur og data fra sikkerhetsdatabaser, vurderte PRAC at en årsakssammenheng mellom nitrofurantoin, nifurtoinol og autoimmun hepatitt, interstitiell nefritt og kutan vaskulitt er plausibel, og anbefaler derfor at produktinformasjonen oppdateres ved å oppgi disse bivirkningene med en "ikke kjent" frekvens. I tillegg, på grunn av alvorlighetsgraden av autoimmun hepatitt, bør denne bivirkningen også gjenspeiles i seksjon 4.4 i preparaomtalen. Pakningsvedlegget bør oppdateres tilsvarende.

Videre, basert på data gitt fra innehaverne av markedsføringstillatelsene og litteratordata, er kontraindikasjonen for pasienter med nedsatt nyrefunksjon oppdatert med hensyn til estimert nivå for avbrytelse av glomerulær filtreringshastighet (eGFR) satt til <45 ml/min.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for nitrofurantoin og nifurtoinol mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder nitrofurantoin og nifurtoinol er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen. CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som nitrofurantoin og nifurtoinol er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

## **Vedlegg II**

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e)  
legemiddel(legemidler)**

**Endringer som skal inkluderes i de aktuelle avsnitten i produktinformasjonen (ny tekst understreket og i fet skrift, slettet tekst er gjennomstreket)**

## **Preparatomtale**

### Avsnitt 4.3

*Kontraindikasjon ved nedsatt nyrefunksjon*

<...> (~~kreatinin klarering under 60 ml/min~~) <...> (~~kreatinin klarering under 40 ml/min~~) <...>

Slett i tillegg eventuelle andre verdier av kreatininklarering som er ulike "under 45 ml/min".

<...> (**eGFR under 45 ml/min**) <...>

### Avsnitt 4.4

#### **Levertoksisitet**

**Leverreaksjoner, inkludert hepatitt, autoimmun hepatitt, kolestatisk gulsott, kronisk aktiv hepatitt og levernekrose forekommer sjelden. Dødsfall har vært rapportert. Utbrudd av kronisk aktiv hepatitt kan være snikende og pasienter bør overvåkes periodisk for endringer i biokjemiske tester som vil indikere leverskade. Dersom hepatitt forekommer, bør legemiddelet avsluttes umiddelbart, og det bør tas hensiktsmessige tiltak.**

### Seksjon 4.8

*Sykdommer som angår immunsystemet: **Kutan vaskulitt (frekvens – ikke kjent).***

*Lever og galleproblemer: **Autoimmun hepatitt (frekvens – ikke kjent).***

*Sykdommer som angår nyrer og urinveier: **Interstitiell nefritt (frekvens – ikke kjent).***

## **Pakningsvedlegg**

### Avsnitt 2

#### **Advarsler og forholdsregler**

**Snakk med legen din dersom du opplever tretthet (fatigue), at huden eller øynene blir gule, kløe, hudutslett, leddsmarter, ubehag i buken, kvalme, oppkast, tap av appetitt, mørk urin eller blek og gråfarget avføring. Det kan være symptomer på leversykdom.**

### Avsnitt 4

**Betennelse i veggene til små blodkar, dette forårsaker hudlesjoner med frekvens ikke kjent.**

**Leverbetennelse forårsaket av at immunsystemet retter seg mot leverceller med frekvens ikke kjent.**

**Betennelse i nyrevev som omgir tubuli, dette medfører nedsatt nyrefunksjon med frekvens ikke kjent.**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

## Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

|                                                                                 |                           |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| Godkjenning av CMDh-vedtak:                                                     | CMDh møte i november 2018 |
| Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:  | 3. januar 2019            |
| Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad): | 27. februar 2019          |