

Anexo I

**Conclusões científicas e motivos para a alteração nos termos da
Autorização de comercialização**

Conclusões científicas

Tendo em conta o Relatório de avaliação PRAC relativamente ao(s) PSUR(s) para nitrofurantoína e nifurtoinol, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base na revisão da literatura e dos dados de bases de dados de segurança, o PRAC considerou que é plausível uma relação causal entre nitrofurantoína, nifurtoinol e hepatite autoimune, nefrite intersticial e vasculite cutânea e, como tal, recomenda a atualização das Informações do produto, indicando estas reações adversas com uma frequência “desconhecida”. Além disso, devido à gravidade da hepatite autoimune, a reação adversa deste fármaco também deverá refletir-se na secção 4.4 do Resumo das características do produto. O Folheto informativo deve ser atualizado em conformidade.

Além disso, com base nos dados disponibilizados pelos Titulares da autorização de comercialização e nos dados da literatura, a contra-indicação em doentes com insuficiência renal é atualizada relativamente ao nível de suspensão da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) para <45 ml/min.

A CMDh concorda com as conclusões científicas defendidas pelo PRAC.

Motivos para a alteração nos termos da Autorização de comercialização

Com base nas conclusões científicas para a nitrofurantoína e o nifurtoinol, a CMDh é da opinião de que o equilíbrio risco/benefício do(s) produto(s) farmacêutico(s) contendo nitrofurantoína e nifurtoinol é inalterado, sujeito às alterações propostas na informação do produto.

A CMDh defende a posição de que as autorizações de comercialização dos produtos no âmbito desta avaliação individual do PSUR devem ser alteradas. Na medida em que produtos farmacêuticos adicionais contendo nitrofurantoína e nifurtoinol estão atualmente autorizados na UE ou estão sujeitos a procedimentos de autorização futura na UE, a CMDh recomenda que os respetivos Estados-Membros e os requerentes/titulares de autorizações de comercialização tenham devidamente em conta esta posição da CMDh.

Anexo II

**Alterações nas informações do produto de produto(s) farmacêutico(s)
autorizado(s) a nível nacional**

Alterações a incluir nas secções relevantes das Informações do produto (novo texto **sublinhado e em negrito**, texto apagado riscado)

Resumo das características do produto

Secção 4.3

Contraindicações relativas à insuficiência renal

<...> (~~depuração de creatinina inferior a 60 ml/min~~) <...> (~~depuração de creatinina inferior a 40 ml/min~~) <...>

E apagar quaisquer outros valores de depuração de creatinina diferentes de "inferior a 45 ml/min".

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

Secção 4.4

Hepatotoxicidade

Raramente ocorrem reações hepáticas, incluindo hepatite, hepatite autoimune, icterícia colestática, hepatite crónica ativa e necrose hepática. Foram reportadas fatalidades. O início da hepatite ativa crónica pode ser insidioso e os doentes devem ser monitorizados periodicamente em relação a alterações nos testes bioquímicos que possam indicar lesões hepáticas. Se ocorrer hepatite, o fármaco deve ser retirado imediatamente, sendo tomadas medidas adequadas.

Secção 4.8

Problemas do sistema imunitário: **Vasculite cutânea (frequência – desconhecida).**

Problemas hepatobiliares: **Hepatite autoimune (frequência – desconhecida).**

Problemas renais e urinários: **Nefrite intersticial (frequência – desconhecida).**

Folheto informativo

Secção 2

Avisos e precauções

Fale com o seu médico se notar fadiga, amarelecimento dos olhos ou da pele, prurido, erupções cutâneas, dor nas articulações, desconforto abdominal, náuseas, vômitos, perda de apetite, urina escura e fezes pálidas ou acinzentadas. Podem ser sintomas de problemas hepáticos.

Secção 4

Inflamação das paredes dos pequenos vasos sanguíneos, causando lesões cutâneas com uma frequência desconhecida.

Inflamação no fígado causada pela reação do sistema imunitário contra células hepáticas com uma frequência desconhecida.

Inflamação dos tecidos renais que circundam os túbulos, causando insuficiência renal com uma frequência desconhecida.

Anexo III

Calendário para a implementação deste parecer

Calendário para a implementação deste parecer

Adoção do parecer da CMDh:	Reunião da CMDh de novembro de 2018
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos sobre o parecer:	03 de janeiro de 2019
Implementação do parecer pelos Estados-Membros (entrega da alteração pelo Titular da autorização de comercialização):	27 de fevereiro de 2019