

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl för förändring av villkoren för
godkännande(n) för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utvärderingsrapport angående PSUR för nitrofurantoin och nifurtoinol, är de vetenskapliga slutsatserna följande:

På grundval av genomgången av litteratur och data från säkerhetsdatabaser var PRAC av den uppfattning att ett orsakssamband mellan nitrofurantoin, nifurtoinol och autoimmun hepatit, interstitiell nefrit och kutan vaskulit kunde antas rimligt och rekommenderar därför att produktinformationen uppdateras genom att lista dessa negativa reaktioner med frekvensen "okänd". I tillägg bör denna negativa reaktion på läkemedlet med tanke på hur pass allvarligt autoimmun hepatit är, också återspeglas i avsnitt 4.4 i produktresumén. Bipacksedeln bör uppdateras i enlighet med detta.

Baserat på tillhandahållen data från innehavarna av godkännande för försäljning och litteraturdatan, har kontraindikationen hos patienter med nedsatt njurfunktion uppdaterats med avseende på nivån av den uppskattade gränsen för den glomerulära filtreringshastigheten (EGFR) till <45 ml / min.

CMDh instämmer med de vetenskapliga slutsatserna från PRAC.

Motiveringar för förändringen av villkoren för godkännande(n) för försäljning

På grundval av de vetenskapliga slutsatserna för nitrofurantoin, nifurtoinol, anser CMDh att nytta/risk-balansen för läkemedel som innehåller nitrofurantoin, nifurtoinolis förblir oförändrad, med förbehåll för de föreslagna ändringarna i produktinformationen.

CMDh har kommit fram till ställningstagandet att godkännande(n) för försäljning av produkter, som omfattas av denna enskilda PSUR-utvärdering, bör förändras. I den utsträckning som andra läkemedel innehållande nitrofurantoin, nifurtoinol för närvarande har godkänts inom EU eller blir föremål för framtida godkännandeförfaranden inom EU, rekommenderar CMDh att de berörda medlemsstaterna och sökanden/innehavare av godkännandet för försäljning tar nödvändig hänsyn till CMDh:s ställningstagande.

Bilaga II

Ändringar av produktinformationen för nationellt godkända läkemedel

Ändringar som ska inkluderas i relevanta delar av produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text överstruken)

Produktresumé

Avsnitt 4.3

Kontraindikation gällande nedsatt njurfunktion

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

Samt ta bort alla andra värden för kreatinin-clearance som skiljer sig från "under 45 ml/min".

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

Avsnitt 4.4

Hepatotoxicitet

Hepatiska reaktioner, inklusive hepatit, autoimmun hepatit, kolestatisk gulsot, kronisk aktiv hepatit och levernekros, är sällsynta. Dödsfall har rapporterats. Uppkomsten av kronisk aktiv hepatit kan uppstå smygande, och patienterna måste stå under regelbunden övervakning för eventuella förändringar i biokemiska tester som kan indikera leverskador. Om hepatit uppstår, ska läkemedlet omedelbart dras tillbaka och lämpliga åtgärder vidtas.

Avsnitt 4.8

Rubbningar i immunsystemet: Kutan vaskulit (frekvens – okänd).

Lever- och gallvägsrubbningar: Autoimmun hepatit (frekvens – okänd).

Njur- och urinvägsrubbningar: Interstitiell nefritis (frekvens – okänd).

Bipacksedel

Avsnitt 2

Varningar och försiktighetsåtgärder

Prata med din läkare om du upplever trötthet, gulnad hud eller ögon, klåda, hudutslag, ledsmärta, bukobehag, illamående, kräkningar, aptitlöshet, mörk urin och blek eller gråfärgad avföring. Detta kan vara symptom på en leversjukdom.

Avsnitt 4

Inflammation av små blodkärlsväggar, vilket orsakar hudåkommor med okänd frekvens.

Leverinflammation som resultat av immunsystemets påverkan på leverceller med okänd frekvens.

Njurvävnadsinflammation med omgivande tubuli, vilket orsakar nedsatt njurfunktion med okänd frekvens.

Bilaga III

Tidtabell för genomförandet av detta ställningstagande

Tidtabell för genomförandet av detta ställningstagande

Antagande av CMDh:s ställningstagande:	CMDh-möte november 2018
Vidarebefordran av översättningarna av bilagorna för ställningstagandet till nationella behöriga myndigheter:	2019-01-03
Implementering av ställningstagandet av medlemsstaterna (inlämnande av förändringen av innehavaren av godkännandet för försäljning):	2019-02-27