

## **Příloha I**

**Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek registrace (rozhodnutí o registraci)**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC, týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro nitrofurantoin a nifurtoinol, byly přijaty tyto vědecké závěry:

Na základě posouzení literatury a dat z databází bezpečnostních údajů se výbor PRAC domnívá, že kauzální vztah mezi nitrofurantoinem, nifurtoinolem a autoimunitní hepatitidou, intersticiální nefritidou a kožní vaskulitidou je možný, a proto doporučuje provést aktualizaci informací o přípravcích uvedením těchto nežádoucích účinků na seznamu s „neznámou“ frekvencí výskytu. Navíc kvůli závažnosti autoimunitní hepatitidy tento nežádoucí účinek má být rovněž reflektován v bodu 4.4 Souhrnu údajů o přípravku. Příbalovou informaci je třeba aktualizovat odpovídajícím způsobem.

Dále na základě údajů poskytnutých držiteli rozhodnutí o registraci a údajů v literatuře, kontraindikace u pacientů s poruchou funkce ledvin se aktualizuje s ohledem na úroveň odhadované míry glomerulární filtrace (eGFR) na < 45 ml/min.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckým závěrem vypracovaným výborem PRAC.

## **Zdůvodnění změny podmínek registrace (rozhodnutí o registraci)**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se nitrofurantoinu, nifurtoinolu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku (léčivých přípravků) obsahujících nitrofurantoin a nifurtoinol zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem nitrofurantoinu a nifurtoinolu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto stanovisko skupiny CMDh.

## **Příloha II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé  
přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku** (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text přeškrtnutý)

### **Souhrn údajů o přípravku**

Bod 4.3

*Kontraindikace související s poruchou funkce ledvin*

<...> (clearance kreatininu pod 60 ml/min.) <...> (clearance kreatininu pod 40 ml/min.) <...>

A odstranění jiných hodnot pro clearance kreatininu jiných než „méně než 45 ml/min.“

<...> (**eGFR méně než 45 ml/min.**) <...>

Bod 4.4

### **Hepatotoxicita**

**Vzácně dochází k jaterním reakcím, včetně hepatitidy, autoimunitní hepatitidy, cholestatické žloutenky, chronické aktivní hepatitidy a nekrózy jater. Byla hlášena i úmrtí. Nástup chronické hepatitidy může být pozvolný, pacienti mají být pravidelně monitorováni ve smyslu změn biochemických testů, které mohou poškození jater indikovat. Pokud dojde k výskytu hepatitidy, je třeba ihned ukončit používání léčiva a přijmout příslušná opatření.**

Bod 4.8

*Poruchy imunitního systému: **Kožní vaskulitida (frekvence výskytu – není známo).***

*Poruchy jater a žlučových cest: **Autoimunitní hepatitida (frekvence výskytu – není známo).***

*Poruchy ledvin a močových cest: **Intersticiální nefritida (frekvence výskytu – není známo).***

### **Příbalová informace**

Bod 2

#### **Upozornění a opatření**

**Informujte svého lékaře, pokud se u vás objeví únava, zežloutnutí kůže nebo očního bělma, svědění, kožní vyrážka, bolest kloubů, nepříjemné pocity v oblasti břicha, pocit na zvracení, zvracení, ztráta chuti k jídlu, tmavá moč a světlá či šedá barva stolice. Může se jednat o příznaky poruchy funkce jater.**

Bod 4

**Zánět stěn malých krevních cév způsobující kožní defekty s neznámou četností výskytu.**

**Zánět jater způsobený poruchou imunitního systému, kdy se tvoří protilátky proti vlastním jaterním buňkám s neznámou četností výskytu.**

**Zánět tkáně ledvin obklopující ledvinné kanálky způsobující poruchu ledvin s neznámou četností výskytu.**

### **Příloha III**

**Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	Na zasedání skupiny CMDh v listopadu 2018
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	3. ledna 2019
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	27. února 2019