

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) mikonazolu, hydrokortisonu / mikonazol-nitrátu, mikonazol-nitrátu / oxidu zinečnatého byly přijaty tyto vědecké závěry:

Topické lékové formy (dermatologické a gynekologické):

Vzhledem k dostupným údajům o krvácivých příhodách z literatury a ze spontánních hlášení týkajícím se souběžného používání mikonazolu (*dermatologické a gynekologické lékové formy*) a warfarinu, včetně úzké časové souvislosti v některých případech, pozitivní dechallenge a/nebo rechallenge a s ohledem na pravděpodobnou farmakokinetickou interakci, výbor PRAC považuje kauzální souvislost mezi vznikem krvácivých příhod a lékovou interakcí mezi warfarinem a mikonazolem, hydrokortisonem / mikonazol-nitrátem, mikonazol-nitrátem / oxidem zinečnatým (*dermatologické a gynekologické lékové formy*) za přinejmenším možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících mikonazol, hydrokortison / mikonazol-nitrát, mikonazol-nitrát / oxid zinečnatý mají být provedeny odpovídající změny.

Perorální lékové formy:

Vzhledem k dostupným údajům o fixním lékovém exantému z literatury a ze spontánních hlášení, včetně případů s úzkou časovou souvislostí, pozitivní dechallenge a rechallenge a s pozitivním výsledkem zátěžového testu, výbor PRAC považuje kauzální souvislost mezi mikonazolem (*perorální lékové formy*) a fixním lékovým exantémem za přinejmenším možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravcích obsahujících mikonazol, hydrokortison / mikonazol-nitrát, mikonazol-nitrát / oxid zinečnatý (*perorální lékové formy*) mají být provedeny odpovídající změny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se mikonazolu, hydrokortisonu / mikonazol-nitrátu, mikonazol-nitrátu / oxidu zinečnatého skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících mikonazol, hydrokortison / mikonazol-nitrát, mikonazol-nitrát / oxid zinečnatý zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

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

Topické lékové formy (dermatologické a gynekologické):

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

Souhrn údajů o přípravku

- **Bod 4.4**

Je třeba doplnit toto upozornění:

Je známo, že systémově podávaný mikonazol inhibuje CYP3A4/2C9, což může vést k prodlouženým účinkům warfarinu nebo jiných antagonistů vitamínu K. I když systémová absorpce je u topických lékových forem omezená, souběžné používání přípravku <název přípravku> a warfarinu nebo jiných antagonistů vitamínu K má být prováděno s opatrností a má být pečlivě sledován a titrován antikoagulační účinek. Pacienty je třeba poučit o příznacích krvácivých příhod a o tom, že v případě jejich výskytu je nutné okamžitě ukončit léčbu mikonazolem a vyhledat lékařskou pomoc (viz bod 4.5).

- **Bod 4.5**

U topických lékových forem (dermatologických a gynekologických), které v bodě 4.5 neobsahují informaci o lékové interakci mezi léčivým přípravkem a warfarinem nebo jiným antagonistou vitamínu K, je třeba doplnit tuto interakci:

Je známo, že systémově podávaný mikonazol inhibuje CYP3A4/2C9. Vzhledem k omezené systémové dostupnosti po topické aplikaci jsou klinicky relevantní interakce vzácné. U pacientů užívajících warfarin nebo jiné antagonisty vitamínu K je však třeba postupovat s opatrností a monitorovat antikoagulační účinek.

Příbalová informace

Je třeba tuto interakci doplnit. Pokud je podobné znění již uvedeno v bodě „Další léčivé přípravky“ příbalové informace, může být navrhovaný nový text doplněn ke stávajícím informacím. Pokud je v textech přísnější doporučení, má v textech zůstat toto přísnější doporučení.

- **Bod 2**

Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek <název přípravku> používat:

Upozornění a opatření

Pokud užíváte perorální antikoagulancia, jako je warfarin, přestaňte přípravek <název přípravku> okamžitě používat a poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem v případě, že se u Vás během léčby přípravkem <název přípravku> objeví neočekávané krvácení nebo podlitiny, krvácení z nosu, vykašlávání krve, krev v moči, černá dehtovitá stolice nebo zvracení částic, které vypadají jako kávová sedlina. Během léčby přípravkem [název přípravku] je pod dohledem zdravotnického pracovníka nutné pečlivě monitorovat hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Další léčivé přípravky a přípravek <název přípravku>

Poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zubním lékařem, pokud užíváte, v nedávné době jste užíval(a) nebo možná budete užívat jakékoli jiné léčivé přípravky.

- **Perorální antikoagulancia (léčivé přípravky používané k ředění krve), jako je warfarin, mohou být ovlivněna používáním přípravku <název přípravku>.**

Perorální lékové formy:

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

Souhrn údajů o přípravku

- **Bod 4.8**

Do třídy orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáně“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek s frekvencí „není známo“:

fixní lékový exantém

Příbalová informace

- **Bod 4**

Možné nežádoucí účinky

Frekvence: „není známo“

Přípravek <název přípravku> přestaňte užívat a okamžitě se obraťte na svého lékaře, pokud se u Vás objeví kterýkoli z těchto příznaků:

alergická kožní reakce, která může zahrnovat kulaté nebo oválné červené skvrny a otoky kůže, puchýře a svědění (fixní lékový exantém). V postižených místech může také dojít ke ztmavnutí kůže, které může přetrvávat i po zhojení. Pokud se léčivý přípravek znovu užívá, fixní lékový exantém se obvykle znovu objeví na stejném místě (stejných místech).

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červnu 2025
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	3. srpna 2025
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	2. října 2025