

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for miconazol, hydrocortison/miconazolnitrat, miconazolnitrat/zinkoxid er de videnskabelige konklusioner følgende:

Topiske formuleringer (dermatologisk og gynækologisk anvendelse):

I lyset af de foreliggende data om blødningshændelser fra faglitteraturen og spontane indberetninger i forbindelse med samtidig anvendelse af miconazol (dermatologiske og gynækologiske formuleringer) og warfarin, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, en *positiv dechallenge* og/eller *rechallenge*, og i lyset af en plausibel farmakokinetisk interaktion, vurder PRAC, at en årsagssammenhæng mellem blødningshændelser og en lægemiddelinteraktion mellem warfarin og miconazol, hydrocortison/miconazolnitrat og miconazolnitrat/zinkoxid (topiske formuleringer) i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder miconazol, hydrocortison/miconazolnitrat, miconazolnitrat/zinkoxid bør ændres i overensstemmelse hermed.

Orale formuleringer:

På baggrund af de foreliggende data om erythema fixum fra faglitteraturen og spontane indberetninger, herunder en tæt tidsmæssig sammenhæng, *positiv dechallenge* og *rechallenge* samt en positiv provokationstest (*positive challenge test*), vurderer PRAC, at en årsagssammenhæng mellem miconazol (orale formuleringer) og erythema fixum i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede derfor, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder miconazol, hydrocortison/miconazolnitrat, miconazolnitrat/zinkoxid (orale formuleringer), bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og tilslutter sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for miconazol, hydrocortison/miconazolnitrat, miconazolnitrat/zinkoxid er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder miconazol, hydrocortison/miconazolnitrat, miconazolnitrat/zinkoxid forbliver uændret, under forudsætning af at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Topiske formuleringer (dermatologisk og gynækologisk anvendelse):

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- **Pkt. 4.4**

Nedenstående advarsel bør tilføjes:

Miconazol, der administreres systemisk, vides at hæmme CYP3A4/2C9, hvilket kan medføre langvarige virkninger af warfarin eller andre vitamin K-antagonister. Den systemiske absorption er begrænset ved topiske formuleringer, men samtidig brug af <produktnavn> og warfarin eller andre vitamin K-antagonister bør ske med forsigtighed, og den antikoagulerende effekt bør overvåges nøje og titreres. Patienterne skal informeres om symptomerne på blødningshændelser og straks standse behandlingen med miconazol og søge lægehjælp, hvis de opstår (se pkt. 4.5).

- **Pkt. 4.5**

For topiske formuleringer (dermatologiske og gynækologiske), der ikke indeholder en lægemiddelinteraktion med warfarin eller andre vitamin K-antagonister i pkt. 4.5, bør følgende interaktion tilføjes:

Miconazol, der administreres systemisk, vides at hæmme CYP3A4/2C9. På grund af den begrænsede systemiske tilgængelighed efter topisk anvendelse er klinisk relevante interaktioner sjældne. Hos patienter, der tager warfarin eller andre vitamin K-antagonister, bør der dog udvises forsigtighed, og den antikoagulerende effekt bør overvåges.

Indlægsseddel

Følgende interaktion bør tilføjes: Hvis en tilsvarende ordlyd allerede fremgår af indlægssedlen under punktet "Brug af anden medicin", kan den foreslåede nye tekst tilføjes de eksisterende oplysninger. Strengere information skal fastholdes.

- **Punkt 2**

Det skal du vide, før du begynder at bruge <produktnavn>:

Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis du tager blodfortyndende som f.eks. warfarin, skal du straks holde op med at bruge <produktnavn> og søge råd hos lægen eller apotekspersonalet, hvis du får uventet blødning eller blå mærker, næseblod, ophostning af blod, blod i urinen, sort afføring eller kaffegrumslignende opkastning under behandling med <produktnavn>. Der kræves nøje overvågning af niveauerne for internationalt normaliseret ratio (INR) under opsyn af en sundhedsperson under behandling med [produktnavn].

Brug af anden medicin sammen med <produktnavn>

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller tandlægen, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler.

- **Orale antikoagulantia (lægemidler, der anvendes til fortynding af blodet), f.eks. warfarin, kan påvirkes af <produktnavn>.**

Orale formuleringer:

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- **Pkt. 4.8**

Følgende bivirkning bør tilføjes under systemorganklassen "Hud og subkutane væv" med hyppigheden "ikke kendt":

Erythema fixum

Indlægsseddel

- **Punkt 4**

Bivirkninger

Hyppighed ikke kendt

Du bør holde op med at bruge <produktnavn> og straks kontakte lægen, hvis du får et eller flere af følgende symptomer:

En allergisk hudreaktion, der kan omfatte runde eller ovale røde pletter og hævelse af huden, blæredannelse og kløe ("erythema fixum"). Mørkfarvning af huden i de berørte områder, som kan vare ved efter helingen, kan også forekomme. erythema fixum indtræder sædvanligvis igen på samme sted(er), hvis lægemidlet tages igen.

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh's møde i juni 2025
Oversættelser af bilagene til indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	3. august 2025
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender ansøgning om ændring):	2. oktober 2025