

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Miconazol, Hydrocortison/Miconazolnitrat, Miconazolnitrat/Zinkoxid wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Topische Darreichungsformen (dermatologisch und gynäkologisch):

Angeichts der verfügbaren Daten zu Blutungsereignissen aus der Literatur und aus Spontanberichten, die im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Miconazol (dermatologische und gynäkologische Darreichungsformen) und Warfarin berichtet wurden, einschließlich eines in einigen Fällen engen zeitlichen Zusammenhangs und einer positiven Dechallenge und/oder Rechallenge sowie angesichts einer plausiblen pharmakokinetischen Wechselwirkung, ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Blutungsereignissen und einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Warfarin und Miconazol, Hydrocortison/Miconazolnitrat, Miconazolnitrat/Zinkoxid (topische Darreichungsformen) zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Miconazol, Hydrocortison/Miconazolnitrat, Miconazolnitrat/Zinkoxid enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Orale Darreichungsformen:

Angeichts der verfügbaren Daten zu fixem Arzneiexanthem aus der Literatur und aus Spontanberichten, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs, einer positiven Dechallenge und Rechallenge sowie eines positiven Provokationstests, ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Miconazol (orale Darreichungsformen) und dem fixen Arzneiexanthem zumindest eine plausible Möglichkeit darstellt. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Miconazol, Hydrocortison/Miconazolnitrat, Miconazolnitrat/Zinkoxid (orale Darreichungsformen) enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Miconazol, Hydrocortison/Miconazolnitrat, Miconazolnitrat/Zinkoxid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Miconazol, Hydrocortison/Miconazolnitrat, Miconazolnitrat/Zinkoxid enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

Topische Darreichungsformen (dermatologisch und gynäkologisch):

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- **Abschnitt 4.4**

Folgender Warnhinweis sollte hinzugefügt werden:

Systemisch angewendetes Miconazol hemmt CYP3A4/2C9, was zu einer verlängerten Wirkung von Warfarin oder anderen Vitamin-K-Antagonisten führen kann. Obwohl die systemische Absorption bei topischen Darreichungsformen begrenzt ist, sollte die gleichzeitige Anwendung von [Arzneimittelname] und Warfarin oder anderen Vitamin-K-Antagonisten mit Vorsicht erfolgen und die gerinnungshemmende Wirkung sorgfältig überwacht und titriert werden. Die Patienten sollten auf die Symptome von Blutungsereignissen hingewiesen werden und darauf, die Behandlung mit Miconazol unverzüglich abubrechen und einen Arzt aufzusuchen, wenn diese auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

- **Abschnitt 4.5**

Für topische Darreichungsformen (dermatologisch und gynäkologisch), die keine Arzneimittelwechselwirkung mit Warfarin oder anderen Vitamin-K-Antagonisten in Abschnitt 4.5 aufweisen, sollte die folgende Wechselwirkung hinzugefügt werden:

Systemisch angewendetes Miconazol hemmt CYP3A4/2C9. Aufgrund der begrenzten systemischen Verfügbarkeit nach topischer Anwendung sind klinisch relevante Wechselwirkungen selten. Bei Patienten, die mit Warfarin oder anderen Vitamin-K-Antagonisten behandelt werden, ist jedoch Vorsicht geboten, und die gerinnungshemmende Wirkung sollte überwacht werden.

Packungsbeilage

Eine Wechselwirkung sollte wie folgt hinzugefügt werden: Wenn im Abschnitt „Anwendung von [Arzneimittelname] zusammen mit anderen Arzneimitteln“ der Packungsbeilage bereits ein ähnlicher Wortlaut enthalten ist, kann der neu vorgeschlagene Text zu den vorhandenen Informationen hinzugefügt werden. Strenger formulierte Informationen sollten beibehalten werden.

- **Abschnitt 2**

Was sollten Sie vor der Anwendung von [Arzneimittelname] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenn Sie orale gerinnungshemmende Mittel wie Warfarin einnehmen, beenden Sie die Anwendung von [Arzneimittelname] unverzüglich und holen Sie den Rat Ihres Arztes oder Apothekers ein, wenn bei Ihnen während der Behandlung mit [Arzneimittelname] unerwartete Blutungen oder Blutergüsse, Nasenbluten, Bluthusten, Blut im Urin, schwarzer teeartiger Stuhl oder kaffeesatzartiges Erbrechen auftreten. Während der Behandlung mit [Arzneimittelname] ist eine engmaschige Überwachung der International Normalized Ratio (INR)-Werte unter der Aufsicht von medizinischem Fachpersonal erforderlich.

Anwendung von [Arzneimittelname] zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder Zahnarzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

- **Orale Antikoagulanzen (Arzneimittel, die zur Blutverdünnung angewendet werden), wie z. B. Warfarin, können von [Arzneimittelname] beeinflusst werden.**

Orale Darreichungsformen:

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- **Abschnitt 4.8**

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

Fixes Arzneiexanthem

Packungsbeilage

- **Abschnitt 4**

Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit „nicht bekannt“

Sie sollten die Anwendung von [Arzneimittelname] beenden und sich sofort an Ihren Arzt wenden, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt:

Eine allergische Hautreaktion, die runde oder ovale rote Flecken und Schwellung der Haut, Blasenbildung und Juckreiz umfassen kann (fixes Arzneiexanthem). Es kann zu einer Dunkelfärbung der Haut in den betroffenen Bereichen kommen, die auch nach der Abheilung bestehen bleiben kann. Ein fixes Arzneiexanthem tritt in der Regel wieder an derselben Stelle bzw. denselben Stellen auf, wenn das Arzneimittel erneut eingenommen wird.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	3. August 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	2. Oktober 2025