

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για τη μικοναζόλη, την υδροκορτιζόνη/νιτρική μικοναζόλη, τη νιτρική μικοναζόλη/οξείδιο του ψευδαργύρου, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Σκευάσματα για τοπική χρήση (δερματολογικά και γυναικολογικά):

Βάσει των διαθέσιμων δεδομένων από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές σχετικά με τα αιμορραγικά επεισόδια, τα οποία αναφέρθηκαν σε σχέση με την ταυτόχρονη χρήση μικοναζόλης (δερματολογικά και γυναικολογικά σκευάσματα) και βαρφαρίνης, συμπεριλαμβανομένης σε ορισμένες περιπτώσεις της στενής χρονικής σχέσης μεταξύ της χορήγησης του φαρμάκου και της εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών, της θετικής απόκρισης μετά από διακοπή χορήγησης του φαρμάκου και/ή της θετικής απόκρισης μετά την επαναχορήγηση του φαρμάκου, και λαμβάνοντας υπόψη την εύλογη φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση, η PRAC θεωρεί ότι η ύπαρξη αιτιώδους σχέσης μεταξύ των αιμορραγικών επεισοδίων και της αλληλεπίδρασης μεταξύ της βαρφαρίνης και των σκευασμάτων που περιέχουν μικοναζόλη, υδροκορτιζόνη/νιτρική μικοναζόλη, νιτρική μικοναζόλη/οξείδιο του ψευδαργύρου (σκευάσματα για τοπική χρήση) αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα σκευάσματα που περιέχουν μικοναζόλη, υδροκορτιζόνη/νιτρική μικοναζόλη, νιτρική μικοναζόλη/οξείδιο του ψευδαργύρου θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Πόσιμα σκευάσματα:

Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία από τη βιβλιογραφία και τις αυθόρμητες αναφορές σχετικά με το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα, συμπεριλαμβανομένης της στενής χρονικής σχέσης μεταξύ της χορήγησης του φαρμάκου και της εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών, της θετικής απόκρισης μετά από διακοπή και/ή θετικής απόκρισης μετά την επαναχορήγηση του φαρμάκου, η PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ της μικοναζόλης (σκεύασμα χορηγούμενο από του στόματος) και του σταθερού φαρμακευτικού εξανθήματος αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα σκευάσματα που περιέχουν μικοναζόλη, υδροκορτιζόνη/νιτρική μικοναζόλη, νιτρική μικοναζόλη/οξείδιο του ψευδαργύρου (πόσιμα σκευάσματα) θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CMDh συμφωνεί με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση της σύστασης.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τα σκευάσματα που περιέχουν μικοναζόλη, υδροκορτιζόνη/νιτρική μικοναζόλη, νιτρική μικοναζόλη/οξείδιο του ψευδαργύρου, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) μικοναζόλη, υδροκορτιζόνη/νιτρική μικοναζόλη, νιτρική μικοναζόλη/οξείδιο του ψευδαργύρου παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος.

Η CMDh εισηγείται την τροποποίηση της/των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

Σκευάσματα για τοπική χρήση (δερματολογικά και γυναικολογικά):

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- **Παράγραφος 4.4**

Πρέπει να προστεθεί προειδοποίηση ως εξής:

Η συστηματικά χορηγούμενη μικοναζόλη είναι γνωστό ότι αναστέλλει το CYP3A4/2C9, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε παρατεταμένες επιδράσεις της βαρφαρίνης ή άλλων ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ. Ενώ η συστηματική απορρόφηση περιορίζεται με τη χρήση σκευασμάτων τοπικής χρήσης, η ταυτόχρονη χρήση <ονομασία προϊόντος> και βαρφαρίνης ή άλλων ανταγωνιστών της βιταμίνης Κ πρέπει να γίνεται με προσοχή, η αντιπηκτική δράση πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά και η δόση να τιτλοποιείται ανάλογα με τον ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα συμπτώματα αιμορραγικών συμβάντων και, σε περίπτωση εμφάνισης αυτών των συμβάντων, να διακόπτουν αμέσως τη θεραπεία με μικοναζόλη και να ζητούν ιατρική συμβουλή (βλ. παράγραφο 4.5).

- **Παράγραφος 4.5**

+Για τα σκευάσματα τοπικής χρήσης (δερματολογικά και γυναικολογικά) που δεν αλληλεπιδρούν με βαρφαρίνη ή με άλλον ανταγωνιστή βιταμίνης Κ, θα πρέπει να προστεθεί στην παράγραφο 4.5 η ακόλουθη αλληλεπίδραση:

Η συστηματικά χορηγούμενη μικοναζόλη είναι γνωστό ότι αναστέλλει το CYP3A4/2C9. Λόγω της περιορισμένης συστηματικής διαθεσιμότητας μετά την τοπική εφαρμογή, οι κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις είναι σπάνιες. Ωστόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν βαρφαρίνη ή άλλους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ, θα πρέπει να δίνεται προσοχή και να παρακολουθείται η αντιπηκτική δράση.

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

Θα πρέπει να προστεθεί η αλληλεπίδραση ως εξής: Εάν στην παράγραφο του φύλλου οδηγιών χρήσης «Άλλα φάρμακα» περιλαμβάνεται ήδη παρόμοια διατύπωση, το νέο προτεινόμενο κείμενο μπορεί να προστεθεί στις υπάρχουσες πληροφορίες. Θα πρέπει να διατηρηθούν αυστηρότερες πληροφορίες.

- **Παράγραφος 2**

Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το [ονομασία προϊόντος]

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Εάν λαμβάνετε από το στόμα αντιπηκτικούς παράγοντες όπως η βαρφαρίνη σταματήστε αμέσως να χρησιμοποιείτε το <ονομασία προϊόντος> και ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας εάν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με <ονομασία προϊόντος> εμφανίσετε απροσδόκητη αιμορραγία ή εκχύμωση, ρινορραγία, βήχα με αίμα, αίμα στα ούρα, μαύρα κόπρανα ή καφεοειδή έμετο. Απαιτείται στενή παρακολούθηση των επιπέδων της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) υπό την επίβλεψη επαγγελματία του τομέα της υγείας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το [ονομασία προϊόντος].

Άλλα φάρμακα και <ονομασία προϊόντος>

Μιλήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον οδοντίατρό σας εάν λαμβάνετε, έχετε λάβει

πρόσφατα ή ενδέχεται να πάρετε άλλα φάρμακα

- **Από του στόματος αντιπηκτικούς παράγοντες (φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αραιώση του αίματος), όπως η βαρφαρίνη, ενδέχεται να επηρεαστούν από το <ονομασία προϊόντος>.**

Από του στόματος σκευάσματα:

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- **Παράγραφος 4.8**

Στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» θα πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια, με ένδειξη συχνότητας «Μη γνωστής συχνότητας»:

Σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα

Φύλλο Οδηγιών Χρήσης

- **Τμήμα 4**

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνότητα «Μη γνωστή συχνότητας»

Πρέπει να διακόψετε τη χρήση του <ονομασία προϊόντος> και να συμβουλευτείτε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα:

αλλεργική δερματική αντίδραση, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει στρονγγυλές ή ωοειδείς ερυθρές κηλίδες και οίδημα του δέρματος, φουσκάλες και φαγούρα (σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα). Επίσης, μπορεί να εμφανιστεί πιο σκούρο χρώμα του δέρματος στις προσβεβλημένες περιοχές, που μπορεί να επιμείνει μετά την επούλωση. Εάν το φάρμακο ληφθεί εκ νέου, το σταθερό φαρμακευτικό εξάνθημα συνήθως επανεμφανίζεται στο(στα) ίδιο(-α) σημείο(-α).

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιούνιο του 2025
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	3 Αυγούστου 2025
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	2 Οκτωβρίου 2025