



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

24 June 2015
EMA/269956/2015
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for variation, amendments to the Product Information, and timetable for the implementation (all EU languages included)

Combination of active substances: miconazole / hydrocortisone,
miconazole nitrate / miconazole nitrate, zinc oxide

Procedure no.: PSUSA/00002052/201410



Annex I

**CMDh Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the
marketing authorisations**

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSURs for miconazole / hydrocortisone, miconazole nitrate / miconazole nitrate, zinc oxide, the scientific conclusions are as follows:

Based on information from literature on cross-sensitivity between miconazole and other imidazole derivatives, the contraindication on hypersensitivity to the active substance should be updated to include other imidazole derivatives in the product information for all miconazole formulations.

A literature publication indicated that the effectiveness of latex contraceptive devices may be impaired by the concurrent use of miconazole gynaecological formulations; as a consequence, the product information for miconazole gynaecological formulations should be updated with a warning on the concurrent use with latex contraceptive agents.

The adverse drug reaction Acute Generalised Exanthematous Pustulosis (AGEP) should be included in the product information for miconazole oral and intravenous formulations based on the results of a cumulative review on serious cutaneous adverse reactions and on a case report, respectively. In addition, since Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal necrolysis (TEN) are already labelled for the oral formulations and the bioavailability for the intravenous is similar, these adverse drug reactions should also be included in the product information for the intravenous formulation.

Severe hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and angioedema, have been reported during treatment with miconazole. Therefore a warning should be included in the product information for all formulations.

Therefore, in view of available data regarding miconazole / hydrocortisone, miconazole nitrate / miconazole nitrate, zinc oxide, the PRAC considered that changes to the product information were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds recommending the variation to the terms of the Marketing Authorisations

On the basis of the scientific conclusions for miconazole / hydrocortisone, miconazole nitrate / miconazole nitrate, zinc oxide the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing the active substance(s) miconazole / hydrocortisone, miconazole nitrate / miconazole nitrate, zinc oxide is favourable subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisations of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing miconazole / hydrocortisone, miconazole nitrate / miconazole nitrate, zinc oxide are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

**Amendments to the product information of the nationally authorised
medicinal products**

Amendments to be included in the relevant sections of the Summary of Product Characteristics

- Section 4.3

A contraindication should be revised as follows for all formulations:

*Hypersensitivity to the active substance(s), **other imidazole derivatives** or to any of the excipients listed in section 6.1.*

- Section 4.4

Warnings should be added as follows:

Miconazole gynaecological formulations:

The concurrent use of latex condoms or diaphragms with vaginal anti-infective preparations may decrease the effectiveness of latex contraceptive agents. Therefore [product name] should not be used concurrently with a latex condom or latex diaphragm.

Miconazole dermatological formulations (including combination products):

Severe hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and angioedema, have been reported during treatment with miconazole topical formulations. If a reaction suggesting hypersensitivity or irritation should occur, the treatment should be discontinued. [Product name] must not come into contact with the mucosa of the eyes.

Oral formulations (including buccal tablets), gynaecological and IV formulations:

Severe hypersensitivity reactions, including anaphylaxis and angioedema, have been reported during treatment with miconazole formulations. If a reaction suggesting hypersensitivity or irritation should occur, the treatment should be discontinued.

- Section 4.8

The following adverse reactions should be added under the SOC Skin and subcutaneous tissue disorders with a frequency unknown:

Miconazole oral formulations:

Acute Generalised Exanthematous Pustulosis

Miconazole IV formulations:

Acute Generalised Exanthematous Pustulosis

Stevens-Johnson syndrome

Toxic Epidermal necrolysis

Amendments to be included in the relevant sections of the Package Leaflet

- Section 2

Do not <take> <use> [Product name]:

All formulations:

if you are allergic to the active substance, **other similar antifungal medicines** or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6).

Warning and precautions:

Miconazole gynaecological formulations:

[Product name] should not be used concurrently with a latex condom or latex diaphragm. This is because [product name] can damage the latex products and stop them working properly.

Miconazole dermatological formulations (including combination products):

Avoid contact with the eyes.

- Section 4

Miconazole oral formulations:

If you experience any of the following side effects, stop taking [product name] and contact your doctor immediately:

- **Swelling of face, tongue or throat; difficulty swallowing; hives and breathing difficulties (angio oedema, anaphylactic reactions, <frequency should be included if available>).**

Tell your doctor or pharmacist if you notice any of the following side effects:

Unknown

- **Rash with pus filled pimples/blisters (acute generalised exanthematous pustulosis)**

Miconazole IV formulations:

If you experience any of the following side effects, stop taking [Product name] and contact your doctor immediately:

- **Swelling of face, tongue or throat; difficulty swallowing; hives and breathing difficulties (angio oedema, anaphylactic reactions, <frequency should be included if available>).**
- **An extremely intense allergic reaction with skin rashes, commonly in the form of blisters or sores in the oral cavity and eyes, and other mucous membranes such as, for example, genitalia (frequency not known).**

- **Severe extensive skin damage (separation of the epidermis and superficial mucous membranes) (toxic epidermal necrolysis, TEN, frequency not known)**

Tell your doctor or pharmacist if you notice any of the following side effects:

Unknown

- **Rash with pus filled pimples/blisters (acute generalised exanthematous pustulosis)**

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of the agreement

Adoption of CMDh agreement:	June 2015 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the agreement:	8 August 2015
Implementation of the agreement by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	7 October 2015

Приложение I
Научни заключения и основания на CMDh за промяна на
условията на разрешенията за употреба

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад PRAC относно ПАДБ за миконазол / хидрокортизон, миконазол нитрат / миконазол нитрат, цинков оксид, научните заключения са както следва:

Въз основа на информация от литературата за кръстосана чувствителност към миконазол и други имидазолови производни, противопоказанието за свръхчувствителност към активното вещество трябва да бъде актуализирано, като се включат и други имидазолови производни в продуктовата информация на всички лекарствени форми с миконазол.

Литературна публикация показва, че ефективността на латексовите изделия за контрацепция може да бъде влошена от едновременната употреба на гинекологични лекарствени форми с миконазол. Вследствие на това, продуктовата информация на гинекологичните лекарствени форми с миконазол трябва да бъде актуализирана с предупреждение относно едновременното използване с латексови изделия за контрацепция.

Въз основа на резултатите от кумулативния преглед на сериозни кожни нежелани реакции и на докладван случаи, нежеланата лекарствена реакция остра генерализирана екзантематозна пустилоза (AGEP), трябва да бъде включена в продуктовата информация на пероралните и интравенозните лекарствени форми с миконазол. В допълнение, тъй като синдрома на Stevens-Johnson (SJS) и токсичната епидермална некролиза (ТЕЛ) вече са включени за пероралните лекарствени форми и бионаличността на интравенозната лекарствена форма е сходна, тези нежелани лекарствени реакции трябва също да бъдат включени в продуктовата информация на интравенозната лекарствена форма.

По време на лечение с миконазол са докладвани тежки реакции на свръхчувствителност, включващи анафилаксия и ангиоедем. Следователно, в продуктовата информация на всички лекарствени форми трябва да бъде включено предупреждение.

По тази причина, с оглед на наличните данни относно миконазол / хидрокортизон, миконазол нитрат / миконазол нитрат, цинков оксид, PRAC счита, че промените в продуктовата информация са оправдани.

CMDh е съгласна с научните заключения, направени от PRAC.

Основания за препоръчване на промяната в условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за миконазол / хидрокортизон, миконазол нитрат / миконазол нитрат, цинков оксид, CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) активното(ите) вещество(а) миконазол / хидрокортизон, миконазол нитрат / миконазол нитрат, цинков оксид е благоприятно с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh стигна до заключението, че разрешенията за употреба на продуктите, включени в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да се променят. Тъй като към момента и други лекарствени продукти, съдържащи миконазол / хидрокортизон, миконазол нитрат / миконазол нитрат, цинков оксид са разрешени за употреба в ЕС или подлежат на разрешаване за употреба в ЕС в бъдеще, CMDh препоръчва съответните промени в тези разрешения за употреба.

Приложение II
Изменения в продуктова информация на лекарствените продукти,
разрешени по национална процедура

Изменения, които трябва да се включат в съответните точки на кратките характеристики на продуктите

- Точка 4.3

За всички лекарствени форми следното противопоказание трябва да бъде актуализирано, както следва:

*Свръхчувствителност към активното(ите) вещество(а), **други имидазолови производни** или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.*

- Точка 4.4

Трябва да се добавят предупреждения, както следва:

Гинекологични лекарствени форми с миконазол:

Едновременната употреба на латексови презервативи или диафрагми с вагинални антиинфекциозни средства може да намали ефективността на латексовите контрацептиви. Затова [име на продукта] не трябва да се използва едновременно с латексов презерватив или латексова диафрагма.

Дерматологични лекарствени форми с миконазол (включително комбинирани продукти):

Тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия и ангиоедем, са докладвани по време на лечение с локални лекарствени форми на миконазол. Ако се развие реакция, която предполага свръхчувствителност или дразнене, лечението трябва да се преустанови. [Наименование на продукта] не трябва да влиза в контакт с лигавицата на очите.

Перорални лекарствени форми (включително букални таблетки), гинекологични и интравенозни лекарствени форми:

Тежки реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия и ангиоедем са докладвани по време на лечение с лекарствени форми на миконазол. Ако се развие реакция, която предполага свръхчувствителност или дразнене, лечението трябва да се преустанови.

- Точка 4.8

Следните нежелани лекарствени реакции трябва да бъдат добавени с неизвестна честота в системно-органен клас „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“:

Миконазол перорални лекарствени форми:

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза

Миконазол интравенозни лекарствени форми:

Остра генерализирана екзантематозна пустулоза

Синдром на Stevens-Johnson

Токсична епидермална некролиза

Изменения, които трябва да се включат в съответните точки на листовката

- Точка 2

Не <приемайте> <използвайте> [име на продукта]:

Всички лекарствени форми:

Ако сте алергични към активното вещество, **други подобни противогъбични лекарства** или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки:

Гинекологични лекарствени форми с миконазол:

[Наименование на продукта] не трябва да се използва едновременно с латексов презерватив или латексова диафрагма. Това е така, защото [име на продукта] може да наруши целостта на продуктите от латекс и да възпрепятства правилното им действие.

Дерматологични лекарствени форми с миконазол (включително комбинирани продукти):

Да се избягва контакт с очите.

- Точка 4

Перорални лекарствени форми с миконазол:

Ако получите някоя от следните нежелани реакции, спрете приема на [име на продукта] и незабавно се свържете с Вашия лекар:

• **Подуване на лицето, езика или гърлото; затруднено преглъщане; обрив и затруднено дишане (ангиоедем, анафилактични реакции. <трябва да бъде включена честота, ако има данни>).**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

С неизвестна честота

• **Обрив с гнойни пъпки/мехури (остра генерализирана екзантематозна пустулоза)**

Интравенозни лекарствени форми с миконазол:

Ако получите някоя от следните нежелани реакции, спрете приема на [име на продукта] и незабавно се свържете с Вашия лекар:

• **Подуване на лицето, езика или гърлото; затруднено преглъщане; обрив и затруднено дишане (ангиоедем, анафилактични реакции. <трябва да бъде включена честота, ако има данни>).**

- Остра алергична реакция с кожни обриви, обикновено под формата на мехури или рани по устната кухина и очите, както и по други лигавици, като например гениталиите (с неизвестна честота).
- Тежко увреждане на обширни зони от кожата (отделяне на епидермиса и повърхностните лигавици) (токсична епидермална некролиза, ТЕН, с неизвестна честота).

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции:

С неизвестна честота

- Обрив с гнойни пъпки / мехури (остра генерализирана екзантематозна пустулоза)

Приложение III

График за прилагане на решението

График за прилагане на решението

Вземане на решение от CMDh:	Юни 2015 среща на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към решението до националните компетентни органи:	8 Август 2015
Прилагане на решението от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	7 Октомври 2015

Příloha I

Vědecké závěry skupiny CMDh a zdůvodnění změny registrace

Vědecké závěry

S ohledem na zprávu o hodnocení výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti mikonazolu/hydrokortisonu, mikonazol-nitrátu / mikonazol-nitrátu, oxidu zinečnatého dospěla skupina CMDh k těmto vědeckým závěrům:

Na základě informací z literatury o zkřížené citlivosti mezi mikonazolem a jinými imidazolovými deriváty má být kontraindikace týkající se hypersenzitivity na léčivou látku aktualizována tak, aby v informacích o přípravku u všech lékových forem mikonazolu zahrnovala i jiné imidazolové deriváty.

Publikovaná literatura ukázala, že při současném používání gynekologických lékových forem mikonazolu může být narušena účinnost latexových antikoncepčních prostředků. Informace o přípravku u gynekologických lékových forem mikonazolu mají být proto aktualizovány tak, aby zahrnovaly upozornění na současné používání s latexovými antikoncepčními prostředky.

Do informací o přípravku u všech perorálních i intravenózních lékových forem mikonazolu má být na základě výsledků souhrnného přezkoumání závažných kožních nežádoucích účinků, resp. kazuistiky jako nežádoucí účinek léčivého přípravku zařazena akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP). Navíc, vzhledem k tomu, že u perorálních lékových forem jsou již v označení na obale uvedeny Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) a intravenózní lékové formy mají podobnou biologickou dostupnost, mají být tyto nežádoucí účinky léčivého přípravku zařazeny také do informací o přípravku u intravenózních lékových forem.

Při léčbě mikonazolem byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe a angioedému. Proto má být do informací o přípravku u všech lékových forem zařazeno upozornění.

Vzhledem k dostupným údajům týkajícím se mikonazolu/hydrokortisonu, mikonazol-nitrátu / mikonazol-nitrátu, oxidu zinečnatého výbor PRAC usoudil, že je třeba provést změny v informacích o přípravku.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění s doporučením změny registrace

Na základě vědeckých závěrů týkajících se mikonazolu/hydrokortisonu, mikonazol-nitrátu / mikonazol-nitrátu, oxidu zinečnatého je skupina CMDh toho názoru, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího léčivou látku (léčivých přípravků obsahujících léčivé látky) mikonazol/hydrokortison, mikonazol-nitrát / mikonazol-nitrát, oxid zinečnatý je příznivý pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že registrace přípravků spadajících do oblasti působnosti tohoto jednotného hodnocení pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti je třeba změnit. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky obsahující mikonazol/hydrokortison, mikonazol-nitrát / mikonazol-nitrát, oxid zinečnatý nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby tyto registrace byly odpovídajícím způsobem změněny.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivé přípravky schválené národními
procedurami**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů souhrnu údajů o přípravku

- Bod 4.3

U všech lékových forem je třeba následujícím způsobem upravit kontraindikaci:

Hypersenzitivita na léčivou látku (léčivé látky), jiné deriváty imidazolu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Bod 4.4

Je třeba přidat následující upozornění:

Gynekologické lékové formy mikonazolu:

Při současném používání latexových kondomů nebo pesarů s vaginálními protiinfekčními přípravky může dojít ke snížení účinnosti latexových antikoncepčních prostředků. Přípravek [název přípravku] se proto nemá používat současně s latexovým kondomem nebo latexovým pesarem.

Dermatologické lékové formy mikonazolu (včetně kombinovaných přípravků):

Při léčbě topickými přípravky s mikonazolem byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe a angioedému. Pokud se objeví reakce, která svědčí o hypersenzitivitě nebo podráždění, je potřeba léčbu ukončit. Přípravek [název přípravku] nesmí přijít do kontaktu s oční sliznicí.

Perorální lékové formy (včetně bukalních tablet), gynekologické a intravenózní lékové formy:

Při léčbě mikonazolem v různých lékových formách byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce včetně anafylaxe a angioedému. Pokud se objeví reakce, která svědčí o hypersenzitivitě nebo podráždění, je potřeba léčbu ukončit.

- Bod 4.8

Pod třídu orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáně je třeba doplnit tyto nežádoucí účinky s frekvencí výskytu "Není známo":

Perorální lékové formy mikonazolu:

Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

Intravenózní lékové formy mikonazolu:

Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza

Stevens-Johnsonův syndrom

Toxická epidermální nekrolýza

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů příbalové informace

- Bod 2

<Neužívejte><Nepoužívejte> přípravek [název přípravku]:

Všechny lékové formy:

pokud jste alergický(á) na léčivou látku, **jiné podobné antimykotické léčivé přípravky**, nebo na kteroukoli další složku tohoto léčivého přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření:

Gynekologické lékové formy mikonazolu:

Přípravek [název přípravku] se nemá používat současně s latexovým kondomem nebo latexovým pesarem. Důvodem je skutečnost, že přípravek [název přípravku] může narušit účinnost latexových prostředků, které pak nebudou správně fungovat.

Dermatologické lékové formy mikonazolu (včetně kombinovaných přípravků):

Vyvarujte se kontaktu přípravku s očima.

- Bod 4

Perorální lékové formy mikonazolu:

Pokud se u vás objeví kterýkoliv z následujících nežádoucích účinků, přestaňte přípravek [název přípravku] užívat a okamžitě se obraťte na lékaře:

- **otok obličeje, jazyka nebo hrdla; obtížné polykání; kopřivka a dýchací obtíže (angioedém, anafylaktické reakce <je třeba doplnit četnost výskytu, pokud je známa>).**

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z následujících nežádoucích účinků, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka:

Není známo

- **Vyrážka s pupínky naplněnými hnisem / puchýři (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza)**

Intravenózní lékové formy mikonazolu:

Pokud se u vás objeví kterýkoliv z následujících nežádoucích účinků, přestaňte přípravek [název přípravku] používat a okamžitě se obraťte na lékaře:

- **otok obličeje, jazyka nebo hrdla; obtížné polykání; kopřivka a dýchací obtíže (angioedém, anafylaktické reakce <je třeba doplnit četnost výskytu, pokud je známa>).**

- **extrémně intenzivní alergická reakce s kožní vyrážkou, obvykle v podobě puchýřů nebo boláků na sliznici dutiny ústní nebo očí a na dalších sliznicích, například genitálních (pohlavních orgánů) (četnost výskytu není známa);**
- **závažné rozsáhlé poškození kůže (odlupování pokožky a povrchových sliznic) (toxická epidermální nekrolýza, TEN, četnost výskytu není známa).**

Jestliže zaznamenáte kterýkoliv z následujících nežádoucích účinků, informujte o tom svého lékaře nebo lékárníka:

Není známo

- **Vyrážka s pupínky naplněnými hnisem / puchýři (akutní generalizovaná exantematózní pustulóza)**

Příloha III

Harmonogram implementace této dohody

Harmonogram implementace dohody

Přijetí dohody skupinou CMDh:	Zasedání skupiny CMDh v červnu 2015
Předání přeložených příloh této dohody příslušným národním autoritám:	8. srpna 2015
Plnění dohody členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	7. října 2015

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Videnskabelige konklusioner

PRAC's vurderingsrapport om PSUR'erne for miconazol / hydrocortison, miconazolnitrat / miconazolnitrat, zinkoxid har givet anledning til følgende videnskabelige konklusioner:

Baseret på oplysninger fra litteraturen om krydsallergi mellem miconazol og andre imidazolderivater bør kontraindikationen på overfølsomhed over for det aktive stof blive opdateret til at omfatte andre imidazolderivater i produktinformationen for alle miconazol-lægemiddelformer.

En videnskabelig artikel viste, at effektiviteten af svangerskabsforebyggende produkter af latex kan blive svækket af samtidig brug af gynækologiske miconazol-lægemiddelformer; som følge heraf bør produktinformationen for gynækologiske miconazol-lægemiddelformer blive opdateret med en advarsel på samtidig brug med svangerskabsforebyggende midler af latex.

Bivirkningen Akut Generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) bør indgå i produktinformationen for orale og intravenøse miconazol-lægemiddelformer baseret på resultaterne af hhv. en kumulativ gennemgang på alvorlige kutane bivirkninger og fra en case report. Eftersom Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) allerede er nævnt for de orale lægemiddelformer og biotilgængeligheden for den intravenøse Lægemiddelform er sammenlignelig bør disse bivirkninger også indgå i produktinformationen for den intravenøse Lægemiddelform.

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi og angioødem, er blevet rapporteret under behandling med miconazol. Derfor bør en advarsel indgå i produktinformationen for alle lægemiddelformer.

PRAC finder ændringer i produktinformationen berettiget i betragtning af tilgængelige data om miconazol / hydrocortison, miconazolnitrat / miconazolnitrat, zinkoxid.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

På grundlag af de videnskabelige konklusioner for miconazol / hydrocortison, miconazolnitrat / miconazolnitrat, zinkoxid finder CMDh benefit-riskforholdet positivt for lægemidler indeholdende de aktive stoffer miconazol / hydrocortison, miconazolnitrat / miconazolnitrat, zinkoxid, under forudsætning af, at de foreslåede ændringer af produktinformationen gennemføres.

CMDh er af den opfattelse, at markedsføringstilladelserne bør ændres som følge af denne PSURvurdering.

I det omfang yderligere lægemidler indeholdende miconazol / hydrocortison, miconazolnitrat / miconazolnitrat, er zinkoxid på nuværende tidspunkt er godkendt i EU eller bliver underkastet fremtidige godkendelsesprocedurer i EU, anbefaler CMDh tilsvarende ændring af de pågældende markedsføringstilladelser.

Bilag II

Ændringer til produktinformationen af de nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal inkluderes i de relevante afsnit i produktresuméet

- Pkt. 4.3

Følgende kontraindikation skal opdateres – gælder for alle lægemiddelformer:

*Overfølsomhed over for det aktive stof, **andre imidazolderivater** eller et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.*

- Pkt. 4.4

Følgende advarsler skal tilføjes

Miconazol gynækologiske lægemiddelformer:

Brug af latex kondomer eller pessar samtidig med vaginale lægemidler mod infektion kan nedsætte effektiviteten af latexcontraceptiva. Brentan bør derfor ikke anvendes samtidig med latex kondomer eller pessar.

Miconazol dermatologiske lægemiddelformer (inkl. kombinationsprodukter):

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi og angioødem, er blevet rapporteret ved behandling med topikale lægemidler med miconazol. Hvis der opstår en reaktion, der tyder på overfølsomhed eller irritation, bør behandlingen stoppes. [Produktnavn] må ikke komme i kontakt med slimhinderne i øjnene.

Orale lægemiddelformer (inkl. mundhule-tabletter), gynækologiske og IV lægemiddelformer:

Alvorlige overfølsomhedsreaktioner, herunder anafylaksi og angioødem, er blevet rapporteret ved behandling med lægemidler indeholdende miconazol. Hvis der opstår en reaktion, der tyder på overfølsomhed eller irritation, bør behandlingen stoppes.

- Afsnit 4.8

Følgende bivirkninger skal tilføjes under Dermatologiske lidelser med en ukendt hyppighed:

Miconazole orale lægemiddelformer:

Akut generaliseret eksantemøs pustolose

Miconazole IV lægemiddelformer:

Akut generaliseret eksantemøs pustolose

Stevens-Johnson syndrom

Toksisk epidermal nekrolyse

Ændringer i indlægssedlen:

- Afsnit 2

Brug ikke [Produktnavn]:

Alle lægemiddelformer:

hvis du er allergisk over for det aktive stof, **andre tilsvarende svampemidler** eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Miconazol gynækologiske lægemiddelformer:

Brug ikke [Produktnavn] samtidig med kondom eller pessar, da indholdsstofferne i [Produktnavn] kan ødelægge gummiet, så præventionen ikke virker.

Miconazol dermatologiske lægemiddelformer (inkl. kombinationsprodukter):

Undgå kontakt med øjnene.

- Afsnit 4

Miconazol orale lægemiddelformer:

Hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger, stop med at tage [produktnavn] og kontakt straks din læge:

• Hævelse af ansigt, tunge eller svælg; synkebesvær; nældefeber og vejrtrækningsbesvær (angioødem, anafylaktiske reaktioner, <hyppighed bør medtages hvis tilgængelig>).

Kontakt din læge eller apoteket hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger:

Ukendt

- **Rød, skællende hud med buler under huden og blærer (eksantematøs pustulose).**

Miconazol IV lægemiddelformer:

Hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger, stop med at tage [produkt navn] og kontakt straks din læge:

- Hævelse af ansigt, tunge eller svælg; synkebesvær; nældefeber og vejrtrækningsbesvær (angioødem, anafylaktiske reaktioner, <hyppighed bør medtages hvis tilgængelig>).
- En meget intens allergisk reaktion med hududslæt, almindeligvis i form af blærer eller sår i mundhulen og øjne og andre slimhinder, såsom for eksempel kønsorganer (hyppighed ikke kendt).
- Alvorlige, omfattende hudskadern (adskillelse af epidermis og overfladiske slimhinder) (toksisk epidermal nekrolyse, TEN, hyppighed ikke kendt)

Kontakt din læge eller apoteket hvis du oplever nogen af følgende bivirkninger:

Ukendt

- Rød, skællende hud med buler under huden og blærer (eksantematøs pustulose).

[...]

Bilag III

Tidsplan for gennemførelse af denne holdning

Tidsplan for gennemførelse af aftalen

Vedtagelse af CMDh-aftalen:	CMDh's møde i juni 2015
Oversættelserne af aftalens bilag fremsendes til de kompetente nationale myndigheder:	8. august 2015
Gennemførelse af aftalen i medlemsstaterne (variationssansøgning indsendes af indehaveren af markedsføringstilladelsen):	7. oktober 2015

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen des CMDh und Begründung für die
Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts der PSURs für Miconazol / Hydrocortison, Miconazolnitrat / Miconazolnitrat, Zinkoxid lauten die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen wie folgt:

Beruhend auf Angaben aus der Literatur bezüglich einer Kreuzsensitivität zwischen Miconazol und anderen Imidazol-Derivaten sollte die Gegenanzeige zur Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff in der Produktinformation für alle Darreichungsformen von Miconazol entsprechend aktualisiert werden, um andere Imidazol-Derivate einzuschließen.

Ein veröffentlichter Literaturbericht zeigte, dass die Wirksamkeit von Verhütungsmitteln aus Latex durch eine gleichzeitige Anwendung von gynäkologischen Darreichungsformen von Miconazol beeinträchtigt werden könnte; daher sollte in die Produktinformation für gynäkologische Darreichungsformen von Miconazol ein entsprechender Warnhinweis zur gleichzeitigen Anwendung mit Verhütungsmitteln aus Latex aufgenommen werden.

Die Nebenwirkung Akute generalisierte, exanthematöse Pustulose (AGEP) sollte in die Produktinformation für orale und intravenöse Darreichungsformen von Miconazol aufgenommen werden, basierend auf den Ergebnissen eines kumulativen Reviews zu schwerwiegenden kutanen Nebenwirkungen bzw. eines Fallberichtes. Da Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) bei den oralen Darreichungsformen bereits als Nebenwirkungen genannt werden und die Bioverfügbarkeit für die intravenöse Darreichungsform ähnlich ist, sollten diese Nebenwirkungen auch in die Produktinformation für die intravenöse Darreichungsform aufgenommen werden.

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie und Angioödem, wurden unter Behandlung mit Miconazol berichtet. Es sollte daher bei allen Darreichungsformen ein entsprechender Warnhinweis in die Produktinformation aufgenommen werden.

Angesichts der vorliegenden Daten zu Miconazol / Hydrocortison, Miconazolnitrat / Miconazolnitrat, Zinkoxid kam das PRAC daher zu der Ansicht, dass Änderungen im Wortlaut der Produktinformation angezeigt waren.

Das CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Das CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Miconazol / Hydrocortison, Miconazolnitrat / Miconazolnitrat, Zinkoxid der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die den (die) Wirkstoff(e) Miconazol / Hydrocortison, Miconazolnitrat / Miconazolnitrat, Zinkoxid enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation positiv ist.

Das CMDh ist der Auffassung, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die von dieser PSUR-Beurteilung betroffenen Arzneimittel geändert werden sollten. Sofern weitere Arzneimittel, die Miconazol / Hydrocortison, Miconazolnitrat / Miconazolnitrat, Zinkoxid enthalten, derzeit innerhalb der EU zugelassen sind oder von zukünftigen Zulassungsverfahren betroffen sind, empfiehlt das CMDh, dass auch diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend geändert werden.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

Änderungen, die in die relevanten Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen sind

- Abschnitt 4.3

Eine Gegenanzeige sollte für alle Darreichungsformen wie folgt geändert werden:

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, **andere Imidazol-Derivate** oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.*

- Abschnitt 4.4

Die Warnhinweise sollten wie folgt ergänzt werden:

Gynäkologische Darreichungsformen von Miconazol:

Die Anwendung von Kondomen oder Diaphragmen aus Latex gemeinsam mit vaginalen Antiinfektiva kann die Wirksamkeit dieser Latex-Verhütungsmittel beeinträchtigen. Daher soll [Bezeichnung des Arzneimittels] nicht gleichzeitig mit einem Latex-Kondom oder Latex-Diaphragma angewendet werden.

Dermatologische Darreichungsformen von Miconazol (einschließlich Kombinationspräparate):

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie und Angioödem, wurden während der Behandlung mit topischen Darreichungsformen von Miconazol berichtet. Falls eine Reaktion auftritt, die eine Überempfindlichkeit oder Reizung vermuten lässt, soll die Behandlung abgebrochen werden. [Bezeichnung des Arzneimittels] darf nicht in Kontakt mit der Schleimhaut der Augen kommen.

Orale Darreichungsformen (einschließlich Buccaltabletten), gynäkologische und intravenöse Darreichungsformen:

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Anaphylaxie und Angioödem, wurden während der Behandlung mit Darreichungsformen von Miconazol berichtet. Falls eine Reaktion auftritt, die eine Überempfindlichkeit oder Reizung vermuten lässt, soll die Behandlung abgebrochen werden.

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollten in der Systemorganklasse Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes mit der Häufigkeit Nicht bekannt ergänzt werden:

Orale Darreichungsformen von Miconazol:

Akute generalisierte exanthematöse Pustulose

Intravenöse Darreichungsformen von Miconazol:

Akute generalisierte exanthematöse Pustulose

Stevens-Johnson-Syndrom

Toxische epidermale Nekrolyse

Änderungen, die in die relevanten Abschnitte der Packungsbeilage aufzunehmen sind

- Abschnitt 2

[Bezeichnung des Arzneimittels] darf nicht <eingenommen> <angewendet> werden:

Alle Darreichungsformen:

wenn Sie allergisch gegen {Wirkstoff(e)}, **verwandte pilzabtötende Medikamente** oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen:

Gynäkologische Darreichungsformen von Miconazol:

[Bezeichnung des Arzneimittels] soll nicht gemeinsam mit einem Latex-Kondom oder Latex-Diaphragma angewendet werden, da [Bezeichnung des Arzneimittels] Latexprodukte beschädigen und somit deren Funktion beeinträchtigen kann.

Dermatologische Darreichungsformen von Miconazol (einschließlich Kombinationspräparate):

Kontakt mit den Augen vermeiden.

- Abschnitt 4

Orale Darreichungsformen von Miconazol:

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, beenden Sie die Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] und kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt:

- **Schwellungen von Gesicht, Zunge oder Hals; Schwierigkeiten beim Schlucken; Nesselsucht und Atembeschwerden (Angioödem, anaphylaktische Reaktionen, <Häufigkeit soll ergänzt werden, wenn verfügbar>).**

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Nicht bekannt

- **Hautausschlag mit Eiter gefüllte Pusteln/Blasen (Akute generalisierte exanthematöse Pustulose)**

Intravenöse Darreichungsformen von Miconazol:

Wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken, beenden Sie die Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] und kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt:

- **Schwellungen von Gesicht, Zunge oder Hals; Schwierigkeiten beim Schlucken; Nesselsucht und Atembeschwerden (Angioödem, anaphylaktische Reaktionen, <Häufigkeit soll ergänzt werden, wenn verfügbar>).**
- **Eine besonders intensive allergische Reaktion mit Hautausschlägen, häufig in der Form von Blasen oder Wundstellen in der Mundhöhle und den Augen sowie an anderen Schleimhäuten, wie etwa an den Genitalien (Häufigkeit nicht bekannt).**
- **Schwere großflächige Hautschäden (Ablösung der Oberhaut von der oberflächlichen Schleimhaut) (toxische epidermale Nekrolyse, TEN, Häufigkeit nicht bekannt)**

Wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Nicht bekannt

- **Hautausschlag mit Eiter gefüllte Pusteln/Blasen (Akute generalisierte exanthematöse Pustulose)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Änderungen

Zeitplan für die Umsetzung dieser Vereinbarung

Annahme der Vereinbarung des CMDh:	Sitzung des CMDh im Juni 2015
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	8. August 2015
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedsstaaten (Vorlage der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	7. Oktober 2015

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα της CMDh και λόγοι για την τροποποίηση των
όρων των αδειών κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

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

Με βάση τις πληροφορίες από την βιβλιογραφία σχετικά με την διασταυρούμενη ευαισθησία μεταξύ της μικοναζόλης και άλλων παράγωγων ιμιδαζόλης, η αντένδειξη της υπερευαισθησίας στην δραστική ουσία οφείλει να ενημερωθεί ούτως ώστε να συμπεριλάβει άλλα παράγωγα της ιμιδαζόλης στις πληροφορίες του προϊόντος για όλα τα σκευάσματα μικοζανόλης.

Μια επιστημονική δημοσίευση κατέδειξε πως η αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών μέσων latex δύναται να επηρεαστεί από την ταυτόχρονη χρήση γυναικολογικών σκευασμάτων μικοζανόλης. Συνεπώς οι πληροφορίες προϊόντος για τα σκευάσματα μικοζανόλης για γυναικολογική χρήση οφείλουν να ενημερωθούν με προειδοποίηση σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση με αντισυλληπτικά μέσα latex.

Η ανεπιθύμητη ενέργεια φαρμάκου Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση (AGEP) οφείλει να συμπεριληφθεί στις πληροφορίες προϊόντος για τα στοματικά και ενδοφλέβια σκευάσματα μικοζανόλης, λαμβάνοντας υπόψη το σωρευτικό αποτέλεσμα της ανασκόπησης σχετικά με σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες και μια αναφορά περίπτωσης αντίστοιχα. Επιπλέον, καθώς το Σύνδρομο Stevens- Johnson (SJS) και η Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (TEN) συμπεριλαμβάνονται ήδη στην σήμανση των στοματικών σκευασμάτων και η βιοδιαθεσιμότητα για τα ενδοφλέβια σκευάσματα είναι παρόμοια, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων οφείλουν επίσης να συμπεριληφθούν στις πληροφορίες προϊόντος για τα ενδοφλέβια σκευάσματα.

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος, έχουν αναφερθεί κατά την διάρκεια αγωγής με μικοζανόλη. Κατά συνέπεια οφείλει να συμπεριληφθεί προειδοποίηση στις πληροφορίες προϊόντος για όλα τα σκευάσματα.

Συνεπώς, σύμφωνα με τα διαθέσιμα στοιχεία αναφορικά με την μικοναζόλη / υδροκορτιζόνη, την νιτρική μικοναζόλη/ νιτρική μικοναζόλη, το οξείδιο του ψευδαργύρου, η PRAC έκρινε ότι δικαιολογείται η αλλαγή των πληροφοριών του προϊόντος.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για τους οποίους συνίσταται η τροποποίηση των όρων της / των Άδειας/ ων Κυκλοφορίας.

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την μικοναζόλη / υδροκορτιζόνη, την νιτρική μικοναζόλη/ νιτρική μικοναζόλη, το οξείδιο του ψευδαργύρου, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του/ των φαρμακευτικού προϊόντος (ων) που περιέχει/ ουν την/ τις δραστική/ες ουσία/ες μικοναζόλη / υδροκορτιζόνη, νιτρική μικοναζόλη/ νιτρική μικοναζόλη, οξείδιο του ψευδαργύρου, είναι θετική, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι οι άδειες κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της συγκεκριμένης αξιολόγησης PSUR πρέπει να τροποποιηθούν. Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μικοναζόλη / υδροκορτιζόνη, νιτρική μικοναζόλη/ νιτρική μικοναζόλη, οξείδιο του ψευδαργύρου, , και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες προϊόντος των εγκεκριμένων σε εθνικό
επίπεδο φαρμακευτικών προϊόντων.**

Τροποποιήσεις που οφείλουν να συμπεριληφθούν στις σχετικές παραγράφους των Περίληψεων Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

- Παράγραφος 4.3

Μια αντένδειξη οφείλει να τροποποιηθεί για όλα τα σκευάσματα ως ακολούθως:

Υπερευαισθησία στην/ στις δραστική/ ες ουσία/ ες, **άλλα παράγωγα ιμιδαζόλης** ή σε οιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

- Παράγραφος 4.4

Οφείλουν να προστεθούν προειδοποιήσεις ως ακολούθως:

Γυναικολογικά σκευάσματα μικοζανόλης :

Η ταυτόχρονη χρήση προφυλακτικών ή διαφραγμάτων latex με κολπικά αντιμολυσματικά σκευάσματα δύναται να μειώσει την αποτελεσματικότητα των αντισυλληπτικών μέσων latex. Κατά συνέπεια [ονομασία προϊόντος] δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με προφυλακτικά latex ή διαφράγματα latex.

Δερματολογικά σκευάσματα μικοζανόλης (συμπεριλαμβανομένων συνδυαστικών προϊόντων):

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος, έχουν αναφερθεί κατά την αγωγή με τοπικά σκευάσματα μικοζανόλης. Σε περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεως που υποδηλώνει υπερευαισθησία ή ερεθισμό, η αγωγή οφείλει να διακοπεί. [Ονομασία προϊόντος] δεν πρέπει να έρθει σε επαφή με το βλεννογόνο των οφθαλμών.

Στοματικά σκευάσματα (συμπεριλαμβανομένων δισκίων παρειάς), γυναικολογικά και ενδοφλέβια σκευάσματα:

Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας και του αγγειοοιδήματος, έχουν αναφερθεί κατά την αγωγή με σκευάσματα μικοζανόλης. Σε περίπτωση εμφάνισης αντιδράσεως που υποδηλώνει υπερευαισθησία ή ερεθισμό, η αγωγή οφείλει να διακοπεί.

- Παράγραφος 4.8

Οι κάτωθι ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλουν να προστεθούν υπό τις παθήσεις δέρματος και υποδόριου ιστού SOC, με άγνωστη συχνότητα.

Στοματικά σκευάσματα μικοζανόλης:

Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση

Ενδοφλέβια σκευάσματα μικοζανόλης:

Οξεία Γενικευμένη Εξανθηματική Φλυκταίνωση

Σύνδρομο Stevens- Johnson

Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση

Τροποποιήσεις που οφείλουν να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους του Φύλλου Οδηγιών Χρήσης

- Παράγραφος 2

Μην <πάρετε> <χρησιμοποιήσετε> [Ονομασία προϊόντος]:

Όλα τα σκευάσματα:

εάν είστε αλλεργικός στην δραστική ουσία, **άλλα παρόμοια αντιμυκητιασικά φάρμακα** ή σε οιοδήποτε από τα υπόλοιπα συστατικά του φαρμάκου αυτού (που αναφέρονται στην παράγραφο 6)

Προειδοποίηση και προφυλάξεις:

Γυναικολογικά σκευάσματα μικοζανόλης

Το [όνομα προϊόντος] δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με προφυλακτικό latex ή διάφραγμα latex. Αυτό επειδή το [όνομα προϊόντος] μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα προϊόντα latex και να εμποδίσει την ορθή λειτουργία τους.

Δερματολογικά σκευάσματα μικοζανόλης (συμπεριλαμβανομένων συνδυαστικών προϊόντων):

Αποφύγετε την επαφή με τα μάτια

- Παράγραφος 4

Στοματικά σκευάσματα μικοζανόλης

Εάν παρουσιάσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να παίρνετε το [ονομασία προϊόντος] και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας:

- Πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας ή του λαιμού με δυσκολία στην κατάποση, κνίδωση και δυσκολία στην αναπνοή (αγγειοοίδημα, αναφυλακτικές αντιδράσεις, <η συχνότητα θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται εάν είναι διαθέσιμη>).

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Άγνωστη

- Εξάνθημα με σπυράκια / φλύκταινες γεμάτες πύον (οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταίνωση)

Ενδοφλέβια σκευάσματα μικοζανόλης:

Εάν παρουσιάσετε κάποια από τις παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες, σταματήστε να παίρνετε το [ονομασία προϊόντος] και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας:

- Πρήξιμο του προσώπου, της γλώσσας ή του λαιμού με δυσκολία στην κατάποση, κνίδωση και δυσκολία στην αναπνοή (αγγειοοίδημα, αναφυλακτικές αντιδράσεις, <η συχνότητα θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται εάν είναι διαθέσιμη>).

- Μια εξαιρετικά έντονη αλλεργική αντίδραση με εξανθήματα του δέρματος, συνήθως με την μορφή φουσκαλών ή ελκών στη στοματική κοιλότητα και τα μάτια, και άλλες βλεννογόνους μεμβράνες όπως, για παράδειγμα, των γεννητικών οργάνων (η συχνότητα δεν είναι γνωστή).

- Σοβαρή εκτεταμένη βλάβη του δέρματος (διαχωρισμός της επιδερμίδας και επιφανειακών βλεννογόνων) (τοξική επιδερμική νεκρόλυση, TEN, η συχνότητα δεν είναι γνωστή)

Ενημερώστε το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες

Άγνωστη

- Εξάνθημα με σπυράκια / φλύκταινες γεμάτες πύον (οξεία γενικευμένη εξανθηματική φυλκταίνωση)

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της παρούσας σύστασης

Χρονοδιάγραμμα για την εφαρμογή της συμφωνίας

Υιοθέτηση της συμφωνίας CMDh:	Συνάντηση της CMDh Ιούνιος 2015
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της συμφωνίας στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	8 Αυγούστου 2015
Εφαρμογή της συμφωνίας από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	7 Οκτωβρίου 2015

Anexo I

Conclusiones científicas del CMDh y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPSS) para miconazol / hidrocortisona, nitrato de miconazol / nitrato de miconazol, óxido de zinc, las conclusiones científicas son las siguientes:

De acuerdo con la información de la literatura sobre sensibilidad cruzada entre miconazol y otros derivados imidazólicos, la contraindicación sobre la hipersensibilidad al principio activo se debe actualizar para incluir otros derivados imidazólicos en la información de producto de todas las formulaciones de miconazol.

Una publicación de la literatura indica que la eficacia de los dispositivos anticonceptivos de látex se puede ver disminuida por el uso simultáneo de formulaciones ginecológicas de miconazol; por consiguiente, la información de producto de las formulaciones ginecológicas de miconazol se debe actualizar con una advertencia sobre el uso simultáneo con anticonceptivos de látex.

La reacción adversa a medicamentos Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) se debe incluir en la información de producto de las formulaciones orales e intravenosas de miconazol, de acuerdo a los resultados de una revisión acumulada de reacciones adversas cutáneas graves y de un caso clínico, respectivamente. Además, puesto que el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) ya están citados para las formulaciones orales y puesto que la biodisponibilidad para la vía intravenosa es similar, estas reacciones adversas a medicamentos también se deben incluir en la información de producto para la formulación intravenosa.

Durante el tratamiento con miconazol se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, como anafilaxia y angioedema. Por tanto, se debe incluir una advertencia en la información de producto para todas las formulaciones.

Así pues, a la vista de los datos disponibles sobre miconazol / hidrocortisona, nitrato de miconazol / nitrato de miconazol, óxido de zinc, el PRAC consideró que las modificaciones en la información de producto estaban justificadas.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para miconazol / hidrocortisona, nitrato de miconazol / nitrato de miconazol, óxido de zinc, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del (los) medicamento(s) que contienen el (los) principio(s) activo(s) miconazol / hidrocortisona, nitrato de miconazol / nitrato de miconazol, óxido de zinc es favorable sujeto a los cambios propuestos en la información de producto.

El CMDh concluye que se deben modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen miconazol / hidrocortisona, nitrato de miconazol / nitrato de miconazol, óxido de zinc que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para los medicamentos
autorizados por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones relevantes de la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.3

Se debe corregir una contraindicación en todas las formulaciones, como sigue:

*Hipersensibilidad al (los) principio(s) activo(s), **a otros derivados imidazólicos** o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.*

- Sección 4.4

Se deben añadir advertencias, como sigue:

Formulaciones ginecológicas de miconazol:

El uso simultáneo de preservativos o diafragmas de látex y de antiinfecciosos vaginales puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos de látex. Por tanto, [nombre del producto] no se debe utilizar de forma simultánea con un condón de látex o un diafragma de látex.

Formulaciones dermatológicas de miconazol (incluidos los productos combinados):

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, como anafilaxia y angioedema, durante el tratamiento con formulaciones tópicas de miconazol. En caso de reacción indicativa de hipersensibilidad o irritación, el tratamiento se debe interrumpir. [Nombre del producto] no debe entrar en contacto con la mucosa de los ojos.

Formulaciones orales (incluidos comprimidos bucales), formulaciones ginecológicas y formulaciones IV:

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves, como anafilaxia y angioedema, durante el tratamiento con formulaciones de miconazol. En caso de reacción indicativa de hipersensibilidad o irritación, el tratamiento se debe interrumpir.

- Sección 4.8

Las siguientes reacciones adversas se deben añadir bajo el SOC Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo de frecuencia no conocida:

Formulaciones orales de miconazol:

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Formulaciones IV de miconazol:

Pustulosis exantemática generalizada aguda

Síndrome de Stevens-Johnson

Necrólisis epidérmica tóxica

Modificaciones a incluir en las secciones relevantes del Prospecto

- Sección 2

No <tomar> <usar> [Nombre del producto]:

Todas las formulaciones:

si es alérgico al principio activo, **a otros antifúngicos similares** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones:

Formulaciones ginecológicas de miconazol:

[Nombre del producto] no se debe utilizar simultáneamente con un condón de látex o un diafragma de látex. Ello es debido a que [nombre del producto] puede dañar los productos de látex e impedir su correcto funcionamiento.

Formulaciones dermatológicas de miconazol (incluidos los productos combinados):

Evite el contacto con los ojos.

- Sección 4

Formulaciones orales de miconazol:

Si tiene alguno de los siguientes efectos adversos, deje de tomar [nombre del producto] y contacte inmediatamente con su médico:

- **Hinchazón de la cara, lengua o garganta; dificultad para tragar; urticaria y dificultad para respirar (angioedema, reacciones anafilácticas, <se debe incluir la frecuencia si está disponible >).**

Informe a su médico o farmacéutico si tiene alguno de los siguientes efectos adversos:

No conocida

- **Erupción con granos/ampollas llenos de pus (Pustulosis exantemática generalizada aguda)**

Formulaciones IV de miconazol:

Si tiene alguno de los siguientes efectos adversos, deje de tomar [nombre del producto] y contacte inmediatamente con su médico:

- **Hinchazón de la cara, lengua o garganta; dificultad para tragar; urticaria y dificultad para respirar (angioedema, reacciones anafilácticas, <se debe incluir la frecuencia si está disponible>).**
- **Una reacción alérgica extremadamente intensa con erupción en la piel, normalmente en forma de ampollas o llagas, en la cavidad oral y en los ojos, así como en otras mucosas como, por ejemplo, los genitales (frecuencia no conocida).**
- **Lesiones cutáneas extensivas graves (separación de la epidermis y de las membranas mucosas superficiales) (necrólisis epidérmica tóxica, NET, frecuencia no conocida).**

Informe a su médico o farmacéutico si tiene alguno de los siguientes efectos adversos:

No conocida

- **Erupción con granos/ampollas llenos de pus (Pustulosis exantemática generalizada aguda)**

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del acuerdo

Adopción del acuerdo del CMDh:	Reunión del CMDh de junio 2015
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del acuerdo:	8 agosto 2015
Implementación del acuerdo por parte de los Estados miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	7 octubre 2015

I lisa

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimite riskihindamise komitee hindamisaruannet mikonasooli/hüdrokortisooni, mikonasoolnitraadi/mikonasoolnitraadi ja tsinkoksiidi perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Tuginedes mikonasooli ja teiste imidasooli derivaatide vahelist risttundlikkust kajastavale kirjandusele, peab kõikide mikonasooli sisaldavate ravimite ravimiteavet täiendama, lisades sellesse toimeaine suhtes ülitundlikkust puudutava vastunäidustuse juurde ka teised imidasooli derivaadid.

Ühe avaldatud artikli põhjal võib mikonasooli günekoloogiliste preparaatide samaaegne kasutamine vähendada lateksit sisaldavate rasestumisvastaste vahendite efektiivsust. Seetõttu peab mikonasooli günekoloogiliste preparaatide ravimiteabesse lisama lateksit sisaldavate rasestumisvastaste vahendite samaaegset kasutamist puudutava hoiatuse.

Nii mikonasooli suukaudsete kui ka intravenoossete ravimvormide ravimiteabesse peab lisama ravimi kõrvaltoimena ägeda generaliseerunud eksantematoosse pustuloosi (AGEP). Selle aluseks on vastavalt raskeid nahaga seotud kõrvaltoimeid puudutava kumulatiivse ülevaate ja ühe haigusjuhu analüüsi tulemused. Kuna suukaudsete ravimvormide ravimiteabes on juba Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS) ja epidermise toksiline nekrolüüs (TEN) ning intravenoosse ravimvormi biosaadavus on sellega sarnane, peab antud ravimi kõrvaltoimed lisama ka intravenoosse ravimvormi ravimiteabesse.

Ravi ajal mikonasooliga on teatatud raskete ülitundlikkusreaktsioonide, sh anafülaksia ja angioödeemi esinemisest. Seetõttu peab kõikide ravimvormide ravimiteabesse lisama vastava hoiatuse.

Võttes arvesse olemasolevaid andmeid mikonasooli/hüdrokortisooni, mikonasoolnitraadi/mikonasoolnitraadi ja tsinkoksiidi kohta, pidas ravimite riskihindamise komitee ravimiteabe muudatusi õigustatuks.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp nõustub ravimite riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Mikonasooli/hüdrokortisooni, mikonasoolnitraadi/mikonasoolnitraadi ja tsinkoksiidi puudutavate teaduslike järelduste põhjal on Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp arvamusel, et mikonasooli/hüdrokortisooni, mikonasoolnitraadi/mikonasoolnitraadi ning tsinkoksiidi toimeaine(te)na sisaldava(te) ravimi(te) kasu-riski suhe on soodne, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp on arvamusel, et antud perioodilise ohutusaruande hindamises käsitletavate ravimite müügilubade tingimusi tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või on kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele mikonasooli/hüdrokortisooni, mikonasoolnitraadi/mikonasoolnitraadi ja tsinkoksiidi sisaldavatele ravimitele, soovitab Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupp teha vastavad muudatused ka nende ravimite müügilubade tingimustes.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omavate ravimite ravimiteabes

Ravimi omaduste kokkuvõtte vastavates lõikudes tehtavad muudatused

- Lõik 4.3

Kõikide ravimvormide puhul tuleb lisada vastunäidustuste hulka:

*ülitundlikkus toimeaine(te), **teiste imidasooli derivaatide** või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.*

- Lõik 4.4

Lisama peab järgmised hoiatused.

Mikonasooli günekoloogilised ravimvormid:

Vaginaalsete põletikuvastaste ravimite ja lateksist kondoomide või diafragmade samaaegsel kasutamisel võib lateksist rasestumisvastaste vahendite efektiivsus olla vähenenud. Seetõttu ei tohi [ravimi nimetus] kasutada samal ajal lateksist kondoomi või lateksist diafragmaga.

Mikonasooli sisaldavad dermatoloogilised ravimvormid (sh kombinatsioonravimid):

Ravi ajal mikonasooli paiksete ravimvormidega on teatatud raskete ülitundlikkusreaktsioonide, sh anafülaksia ja angioödeemi esinemisest. Kui peaks tekkima ülitundlikkusele või ärritusele viitav reaktsioon, tuleb ravi katkestada. [Ravimi nimetus] ei tohi kokku puutuda silma limaskestaga.

Suukaudsed (sh bukaalsed tabletid), günekoloogilised ja intravenoossed ravimvormid:

Ravi ajal mikonasooli sisaldavate ravimvormidega on teatatud raskete ülitundlikkusreaktsioonide, sh anafülaksia ja angioödeemi esinemisest. Kui peaks tekkima ülitundlikkusele või ärritusele viitav reaktsioon, tuleb ravi katkestada.

- Lõik 4.8

Järgmised kõrvaltoimed tuleb lisada organsüsteemi klassi „naha ja nahaaluskoe kahjustused” esinemissagedusega „teadmata”:

Mikonasooli suukaudsed ravimvormid:

äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Mikonasooli intravenoossed ravimvormid:

äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos

Stevensi-Johnsoni sündroom

epidermise toksiline nekrolüüs

Pakendi infolehe vastavates lõikudes tehtavad muudatused

- Lõik 2

Ärge <võtke> <kasutage> [ravimi nimetus]:

Kõik ravimvormid:

kui olete {toimeaine(te)}, **sarnaste seenevastaste ravimite** või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Mikonasooli günekoloogilised ravimvormid:

[Ravimi nimetus] ei tohi kasutada samal ajal lateksist kondoomi või lateksist diafragmaga. [Ravimi nimetus] võib kahjustada lateksist tooteid ja takistada nende korrektset toimimist.

Mikonasooli sisaldavad naharavimid (sh kombinatsioonravimid):

vältida kokkupuudet silmadega.

- Lõik 4

Mikonasooli suukaudsed ravimvormid:

kui teil tekib ükskõik milline järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe [ravimi nimetus] tarvitamine ja pöörduge arsti poole:

- **näo, keele või kõri turse; neelamisraskused; nõgeslööve ja hingamisraskused (angioödeem, anafülaktilised reaktsioonid, <võimaluse korral lisada esinemissagedus>).**

Pöörduge oma arsti või apteekri poole, kui märkate ükskõik millist järgmistest kõrvaltoimetest:

Teadmata

- **mädaga täidetud vistrike/villidega lööve (äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos)**

Mikonasooli intravenoossed ravimvormid:

kui teil tekib ükskõik milline järgnevatest kõrvaltoimetest, lõpetage kohe [ravimi nimetus] tarvitamine ja pöörduge arsti poole.

- **Näo, keele või kõri turse; neelamisraskused; nõgeslööve ja hingamisraskused (angioödeem, anafülaktilised reaktsioonid, <võimaluse korral lisada esinemissagedus>).**
- **Äärmiselt tugev allergiline reaktsioon koos nahalööbega, mis esineb tavaliselt suuõõnes, silmapiirkonnas ja teistel limaskestadel, nt suguelunditel, paiknevate villide või haavanditena (sagedus teadmata).**

- **Raske ulatuslik nahakahjustus (epidermise ja pindmiste limaskestade eraldumine) (epidermise toksiline nekrolüüs, TEN, sagedus teadmata).**

Pöörduge oma arsti või apteekri poole, kui märkate ükskõik millist järgmistest kõrvaltoimetest:

Teadmata

- **mädaga täidetud vistrike/villidega lööve (äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos)**

III lisa

Muudatuste rakendamise ajakava

Kokkuleppe rakendamise ajakava

Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi kokkuleppe vastuvõtmine:	Euroopa ravimiametite koordineerimisgrupi 2015. aasta juuni koosolek
Kokkuleppe lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	8. august 2015
Kokkuleppe rakendamine liikmesriikides (muudatuste taotluste esitamine müügiloa hoidja poolt):	7. oktoober 2015

Liite I

**CMDh:n tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt mikonatsolia/hydrokortisonia, mikonatsolinitraattia/mikonatsolinitraattia, sinkkioksidia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset johtopäätökset ovat seuraavat:

Mikonatsolin ja muiden imidatsolijohdosten välistä ristiylherkkyyttä koskevien kirjallisuudesta saatujen tietojen perusteella kaikkien mikonatsolin lääkemuotojen valmistetiedoissa olevaa vasta-aihetta on muutettava siten, että kohtaan yliherkkyys vaikuttavalle aineelle lisätään muut imidatsolijohdokset.

Yhdessä julkaistussa artikkelissa kuvataan, että lateksista valmistettujen ehkäisyvälineiden teho voi heikentyä, jos mikonatsolin gynekologisia lääkemuotoja käytetään samanaikaisesti. Tämän vuoksi mikonatsolin gynekologisia lääkemuotoja koskevia valmistetietoja on muutettava ja lisättävä niihin varoitus lateksista valmistettujen ehkäisyvälineiden samanaikaisesta käytöstä.

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi (AGEP) on lisättävä haittavaikutukseksi mikonatsolin oraalisia lääkemuotoja koskeviin valmistetietoihin vakavia ihoon liittyviä haittoja koskevien kumulatiivisten arviointien perusteella ja laskimoon annettavia lääkemuotoja koskeviin valmistetietoihin yhden tapausraportin perusteella. Koska Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) on jo mainittu suun kautta otettavissa lääkemuodoissa ja koska laskimoon annettavan valmisteen biologinen hyötyosuus on samanlainen, nämä haittavaikutukset on lisättävä myös laskimoon annettavaan lääkemuotoon.

Vaikeita yliherkkyysreaktioita, kuten anafylaksiaa ja angioedeemaa, on raportoitu eri lääkemuodoilla tapahtuvan mikonatsolihoitoa aikana. Tämän vuoksi kaikkien lääkemuotojen valmistetietoihin on lisättävä varoitus.

Saatavilla olevien mikonatsolia/hydrokortisonia, mikonatsolinitraattia/mikonatsolinitraattia, sinkkioksidia koskevien tietojen perusteella PRAC katsoi näin ollen, että valmistetietoihin tehtävät muutokset olivat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) yhtyy PRACin tekemiin tieteellisiin johtopäätöksiin.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Mikonatsolia/hydrokortisonia, mikonatsolinitraattia/mikonatsolinitraattia, sinkkioksidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että mikonatsolia/hydrokortisonia, mikonatsolinitraattia/mikonatsolinitraattia, sinkkioksidia vaikuttavana aineena (vaikuttavina aineina) sisältävien lääkevalmisteiden hyöty–haitta-tasapaino on suotuista, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisten turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin mikonatsolia/hydrokortisonia, mikonatsolinitraattia/mikonatsolinitraattia, sinkkioksidia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä on määrä hyväksyä tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee, että myös niiden myyntilupia muutetaan samalla tavalla.

Liite II

Muutokset kansallisesti hyväksyttyjen lääkevalmisteiden valmistetietoihin

Valmisteyhteenvedon asianmukaisiin kohtiin lisättävät muutokset

- Kohta 4.3

Vasta-aiheita on muokattava seuraavasti kaikissa lääkemuo-doissa:

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle (vaikuttaville aineille), muille imidatsolijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

- Kohta 4.4

Seuraavat varoitukset on lisättävä:

Mikonatsolin gynekologiset lääkemuo-dot:

Emättimen infektioiden hoitoon käytettävien lääkkeiden ja lateksista valmistettujen kondomien tai pessaarien samanaikainen käyttö voi heikentää lateksista valmistettujen ehkäisyvalmisteiden tehoa. Tämän vuoksi [Kauppanimi]-valmistetta ei saa käyttää saman aikaan lateksista valmistettujen kondomien tai pessaarien kanssa.

Mikonatsolin dermatologiset lääkemuo-dot (yhdistelmävalmisteet mukaan lukien):

Vaikeita yliherkkyysreaktioita on raportoitu paikallisesti käytettävillä lääkemuo-doilla tapahtuvan mikonatsoli-hoidon aikana, mukaan lukien anafylaksia ja angioedeema. Hoito on keskeytettävä jos yliherkkyteen tai ärsytykseen viittaavia reaktioita ilmaantuu. [Kauppanimi]-valmiste ei saa joutua kosketuksiin silmän limakalvojen kanssa.

Oraaliset (bukkaalitabletit mukaan lukien), gynekologiset ja laskimoon annettavat lääkemuo-dot:

Vaikeita yliherkkyysreaktioita, on raportoitu eri lääkemuo-doilla tapahtuvan mikonatsoli-hoidon aikana, mukaan lukien anafylaksia ja angioedeema. Hoito on keskeytettävä, jos yliherkkyteen tai ärsytykseen viittaavia reaktioita ilmaantuu.

- Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan (SOC) Iho ja ihonalainen kud-os, esiintymistiheys tuntematon:

Mikonatsolin oraaliset lääkemuo-dot:

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi

Mikonatsolin laskimoon annettavat lääkemuo-dot:

Akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi

Stevens–Johnsonin oireyhtymä

Toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin lisättävät muutokset

- Kohta 2

Älä <ota> <käytä> [Kauppanimi]-valmistetta:

Kaikki lääke muodot:

jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle, muille samanlaisille sienilääkkeille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet:

Mikonatsolin gynekologiset lääke muodot:

[Kauppanimi]-valmistetta ei saa käyttää saman aikaan lateksista valmistettujen kondomien tai pessaarien kanssa, koska [Kauppanimi] voi vahingoittaa lateksisia valmisteita ja heikentää niiden tehoa.

Mikonatsolin dermatologiset lääke muodot (yhdistelmävalmisteet mukaan lukien):

Vältä valmisteen joutumista silmiin.

- Kohta 4

Mikonatsolin oraaliset lääke muodot:

Jos sinulla esiintyy jokin seuraavista haittavaikutuksista, lopeta [Kauppanimi]-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin:

- **Kasvojen, kielen tai nielun turpoaminen; nielemisvaikeus; nokkosihottuma ja hengitysvaikeudet (angioedeema, anafylaktiset reaktiot, <esiintymistiheys mainitaan, jos se on tiedossa>).**

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista haittavaikutuksista:

Tuntematon

- **Ihottuma, johon liittyy märkänäppylöitä/-rakkuloita (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi)**

Mikonatsolin laskimoon annettavat lääke muodot:

Jos sinulla esiintyy jokin seuraavista haittavaikutuksista, lopeta [Kauppanimi]-valmisteen käyttö ja ota heti yhteys lääkäriin:

- **Kasvojen, kielen tai nielun turpoaminen; nielemisvaikeus; nokkosihottuma ja hengitysvaikeudet (angioedeema, anafylaktiset reaktiot, <esiintymistiheys mainitaan, jos se on tiedossa>).**

- Hyvin voimakas allerginen reaktio, johon liittyy ihottumaa ja yleensä rakkuloita tai haavaumia suuontelossa ja silmissä sekä muilla limakalvoilla, kuten sukupuolielimissä (esiintymistiheys tuntematon).
- Vaikea laaja-alainen ihovaurio (orvaskeden ja pinnallisten limakalvojen irtoaminen) (toksinen epidermaalinen nekrolyysi, TEN, esiintymistiheys tuntematon)

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos sinulla esiintyy jokin seuraavista haittavaikutuksista:

Tuntematon

- Ihottuma, johon liittyy märkänäppylöitä/-rakkuloita (akuutti yleistynyt eksantematoottinen pustuloosi)

Liite III

Tämän kannan toteuttamisaikataulu

Sopimuksen toteuttamisaikataulu

CMDh:n sopimuksen hyväksyminen:	CMDh:n kokous kesäkuussa 2015
Sopimuksen liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	8. elokuuta 2015
Sopimuksen täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan toimittaa muutoshakemuksen):	7. lokakuuta 2015

Annexe I

**Conclusions scientifiques du CMDh et motifs de modification des termes de
l'autorisation de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte du Rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR miconazole / hydrocortisone, nitrate de miconazole / nitrate de miconazole, oxyde de zinc, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Sur la base des informations disponibles dans la littérature concernant la sensibilité croisée au miconazole et à d'autres dérivés imidazolés, la contre-indication en cas d'hypersensibilité à la substance active doit être actualisée dans l'information produit de toutes les formes de miconazole afin d'inclure les autres dérivés imidazolés.

Une publication a indiqué que l'efficacité des dispositifs de contraception en latex pouvait être dégradée par l'utilisation concomitante de formes gynécologiques du miconazole ; en conséquence, l'information produit des formes gynécologiques du miconazole doit être actualisée, avec l'ajout d'une mise en garde contre l'utilisation concomitante de moyens de contraception en latex.

L'effet indésirable Pustulose exanthémateuse aiguë généralisée doit être inclus dans l'information produit des formes orales et intraveineuses du miconazole, respectivement sur la base des résultats d'une revue cumulative des effets indésirables graves cutanées et d'un rapport de cas. En outre, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique étant déjà mentionnés pour les formes orales et la biodisponibilité de la forme intraveineuse étant similaire, ces effets indésirables doivent également être inclus dans l'information produit de la forme intraveineuse.

Des réactions sévères d'hypersensibilité, incluant anaphylaxie et angioedème, ont été rapportées lors d'un traitement par miconazole. Une mise en garde doit donc être incluse dans l'information produit de toutes les formes.

Par conséquent, au vu des données disponibles concernant miconazole / hydrocortisone, nitrate de miconazole / nitrate de miconazole, oxyde de zinc, le PRAC a considéré que des modifications de l'information produit étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs recommandant la modification des termes de(s) Autorisation(s) de Mise sur le Marché (AMM)

Sur la base des conclusions scientifiques concernant miconazole / hydrocortisone, nitrate de miconazole / nitrate de miconazole, oxyde de zinc, le CMDh est d'avis que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant la ou les substances actives miconazole / hydrocortisone, nitrate de miconazole / nitrate de miconazole, oxyde de zinc est favorable sous réserve des modifications proposées de l'information produit.

La position du CMDh est que les autorisations de mise sur le marché des médicaments dans le cadre de cette évaluation unique des PSURs doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant du miconazole / hydrocortisone, nitrate de miconazole / nitrate de miconazole, oxyde de zinc sont actuellement autorisés dans l'UE ou font l'objet de procédures d'autorisation future dans l'UE, le CMDh recommande de modifier ces AMM en conséquence.

Annexe II

**Modifications de l'information produit des médicaments autorisés en
procédure nationale**

Modifications à inclure dans les rubriques concernées du Résumé des Caractéristiques du Produit

- Rubrique 4.3 :

Une contre-indication doit être revue comme suit pour toutes les formes :

Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s), à d'autres dérivés imidazolés ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.

- Rubrique 4.4 :

Des mises en gardes doivent être ajoutées comme suit :

Formes gynécologiques du miconazole :

L'utilisation concomitante de préservatifs en latex ou de diaphragmes avec des préparations anti-infectieuses vaginales peut diminuer l'efficacité des agents contraceptifs en latex. Par conséquent, [Nom du médicament] ne doit pas être utilisé de façon concomitante avec un préservatif ou un diaphragme en latex.

Formes dermatologiques du miconazole (incluant les associations)

Des réactions sévères d'hypersensibilité, incluant une anaphylaxie et un angioedème, ont été rapportées pendant le traitement avec les formes topiques du miconazole. Si une réaction suggérant une hypersensibilité ou une irritation se produit, le traitement doit être arrêté. [Nom du médicament] ne doit pas entrer en contact avec la muqueuse oculaire.

Formes orales (incluant les comprimés buccogingivaux), formes gynécologiques et intraveineuses :

Des réactions sévères d'hypersensibilité, incluant une anaphylaxie et un angioedème, ont été rapportées pendant le traitement avec les formes à base de miconazole. Si une réaction suggérant une hypersensibilité ou une irritation se produit, le traitement doit être arrêté.

- Rubrique 4.8 :

Les effets indésirables suivant doivent être ajoutés dans la classe de systèmes d'organe Affections de la peau et du tissu sous-cutané avec une fréquence indéterminée :

Formes orales du miconazole :

Pustulose exanthématique aiguë généralisée

Formes intraveineuses du miconazole :

Pustulose exanthématique aiguë généralisée

Syndrome de Stevens-Johnson

Nécrolyse épidermique toxique

Modifications à inclure dans les rubriques concernées de la Notice

- Rubrique 2 :

<Ne prenez> <N'utilisez> jamais [Nom du médicament] :

Toutes les formes :

Si vous êtes allergique à la substance active, à d'autres médicaments antifongiques similaires ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Mises en garde et précautions :

Formes gynécologiques du miconazole :

[Nom du médicament] ne doit pas être utilisé en même temps qu'un préservatif ou un diaphragme en latex car [Nom du médicament] peut endommager les produits en latex et les empêcher de fonctionner correctement.

Formes dermatologiques du miconazole (incluant les associations) :

Eviter le contact avec les yeux.

- Rubrique 4 :

Formes orales du miconazole :

Si vous ressentez un des effets indésirables suivants, arrêtez de prendre [Nom du médicament] et contactez immédiatement votre médecin :

- **Gonflement du visage, de la langue ou de la gorge : difficultés à avaler ; urticaire et difficultés à respirer (angioedème, réactions anaphylactiques, <la fréquence doit être incluse si disponible>).**

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, parlez-en à votre médecin ou pharmacien :

Inconnue

- **Rash avec des boutons/ampoules remplis de pus (pustulose exanthématique aiguë généralisée)**

Formes intraveineuses du miconazole :

Si vous ressentez un des effets indésirables suivants, arrêtez de prendre [Nom du médicament] et consultez immédiatement votre médecin :

- Gonflement du visage, de la langue ou de la gorge ; difficultés à avaler ; urticaire et difficultés à respirer (angioedème, réactions anaphylactiques, <la fréquence doit être incluse si disponible>)
- Une réaction allergique très intense avec des rashes cutanés, généralement sous la forme d'ampoules ou de plaies dans la cavité buccale et les yeux, et d'autres muqueuses comme, par exemple, les organes génitaux (fréquence inconnue)
- Lésion étendue grave de la peau (séparation de l'épiderme et des muqueuses superficielles) (nécrolyse épidermique toxique (NET), fréquence inconnue)

Si vous remarquez un des effets indésirables suivants, parlez-en à votre médecin ou pharmacien :

Inconnue

- Rash avec des boutons/ampoules remplis de pus (pustulose exanthématique aiguë généralisée)

Dodatak I

**Znanstveni zaključci CMDh-a i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za
stavljanje lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo Izvješće o ocjeni periodičkih izvješća o neškodljivosti (PSUR-ova) za mikonazol / hidrokortizon, mikonazolnitrat / mikonazolnitrat, cinkov oksid, znanstveni zaključci su sljedeći:

Na temelju informacija dostupnih iz literature o križnoj osjetljivosti između mikonazola i drugih derivata imidazola, treba ažurirati kontraindikaciju o preosjetljivosti na djelatnu tvar kako bi se uključili drugi derivati imidazola u informacije o lijeku za sve formulacije mikonazola.

Publicirana literatura ukazuje da učinkovitost kontracepcijskih sredstava od lateksa može biti smanjena zbog istovremene primjene ginekoloških formulacija mikonazola; posljedica toga je da se informacije o lijeku za ginekološke formulacije mikonazola trebaju ažurirati s upozorenjem o istovremenoj uporabi s kontracepcijskim sredstvima od lateksa.

Nuspojava lijeka, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), treba se uvrstiti u informacije o lijeku za oralne i intravenske formulacije mikonazola na temelju rezultata kumulativnog pregleda ozbiljnih kožnih nuspojava odnosno na temelju izvješća o slučajevima. Nadalje, budući da su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) već navedeni za oralne formulacije, a bioraspoloživost za intravenske formulacije je slična, ove nuspojave lijeka treba također uključiti u informacije o lijeku za intravensku formulaciju.

Tijekom liječenja mikonazolom prijavljene su teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju i angioedem. Stoga je potrebno uključiti upozorenje u informacije o lijeku za sve formulacije.

Stoga, u svjetlu dostupnih podataka u vezi s mikonazolom / hidrokortizonom, mikonazolnitratom / mikonazolnitratom, cinkovim oksidom, PRAC je zaključio da su izmjene u informacijama o lijeku opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za preporuku izmjena uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za mikonazol / hidrokortizon, mikonazolnitrat / mikonazolnitrat, cinkov oksid, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka/lijekova koji sadrže djelatnu tvar/djelatne tvari mikonazol / hidrokortizon, mikonazolnitrat / mikonazolnitrat, cinkov oksid povoljan, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh je usvojio mišljenje da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u, a koji sadrže mikonazol / hidrokortizon, mikonazolnitrat / mikonazolnitrat, cinkov oksid.

Dodatak II

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenih lijekova

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove sažetka opisa svojstava lijeka

- Dio 4.3:

Za sve formulacije treba revidirati kontraindikaciju na sljedeći način:

*Preosjetljivost na djelatnu(e) tvar(i), **druge derivate imidazola** ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.*

- Dio 4.4:

Treba dodati upozorenja kako slijedi:

Ginekološke formulacije mikonazola:

Istovremena uporaba kondoma ili dijafragmi od lateksa s vaginalnim antiinfektivnim pripravcima može smanjiti učinkovitost kontracepcijskih sredstava od lateksa. Stoga se [naziv lijeka] ne smije koristiti istovremeno s kondomom od lateksa ili dijafragmom od lateksa.

Dermatološke formulacije mikonazola (uključujući kombinirane lijekove):

Teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju i angioedem, prijavljene su tijekom liječenja topikalnim formulacijama mikonazola. Ako nastupi reakcija koja ukazuje na preosjetljivost ili nadraženost, liječenje treba prekinuti. [Naziv lijeka] ne smije doći u kontakt sa sluznicom očiju.

Oralne formulacije (uključujući bukalne tablete), ginekološke i i.v. formulacije:

Teške reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju i angioedem, prijavljene su tijekom liječenja formulacijama mikonazola. Ako nastupi reakcija koja ukazuje na preosjetljivost ili nadraženost, liječenje treba prekinuti.

- Dio 4.8.

Sljedeće nuspojave treba dodati pod organski sustav (SOC) „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ s učestalosti „nepoznato“:

Oralne formulacije mikonazola:

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

i.v. formulacije mikonazola:

Akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

Stevens-Johnsonov sindrom

Toksična epidermalna nekroliza

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove upute o lijeku

- Dio 2

Nemojte <uzimati> <primjenjivati> [naziv lijeka]:

Sve formulacije:

ako ste alergični na djelatnu tvar, **druge slične lijekove protiv gljivica** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza:

Ginekološke formulacije mikonazola:

[Naziv lijeka] ne smije se koristiti istovremeno s kondomom od lateksa ili dijafragmom od lateksa. Razlog tomu je što [naziv lijeka] može oštetiti proizvode od lateksa i narušiti njihovu učinkovitost.

Dermatološke formulacije mikonazola (uključujući i kombinirane lijekove):

Izbjegavajte kontakt s očima.

- Dio 4

Oralne formulacije mikonazola:

Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, odmah prekinite uzimati lijek [naziv lijeka] i kontaktirajte svog liječnika:

- **oticanje lica, jezika ili grla; poteškoće s gutanjem; koprivnjača i otežano disanje (angioedem, anafilaktičke reakcije, <treba unijeti učestalost, ako je dostupna>).**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Nepoznato

- **osip s prištićima/mjehurićima napunjenima gnojem (akutna generalizirana egzantematozna pustuloza)**

i.v. formulacije mikonazola:

Ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava, odmah prekinite uzimati lijek [naziv lijeka] i kontaktirajte svog liječnika:

- **oticanje lica, jezika ili grla; poteškoće s gutanjem; koprivnjača i otežano disanje (angioedem, anafilaktičke reakcije, <treba uključiti učestalost, ako je dostupna>).**
- **ekstremno intenzivna alergijska reakcija s osipima kože, često u obliku mjehurića ili rana u usnoj šupljini i očima, i na drugim sluznicama poput, primjerice, genitalija (učestalost nepoznata).**

- **teško opsežno oštećenje kože (odvajanje epidermisa i površinskih sluznica) (toksična epidermalna nekroliza, TEN, učestalost nepoznata).**

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Nepoznato

- **osip s prištićima/mjehurićima napunjenima gnojem (akutna generalizirana egzantematozna pustuloza)**

Dodatak III

Raspored provedbe mišljenja

Raspored provedbe sporazuma

Usvajanje sporazuma CMDh-a:	sastanak CMDh-a u lipnju 2015.
Dostavljanje prijevoda dodataka sporazumu nadležnim nacionalnim tijelima:	8. kolovoza 2015.
Provedba sporazuma u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	7. listopada 2015.

I. melléklet

**A CMDh tudományos következtetései és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a PRAC-nak a mikonazolra / hidrokortizon - mikonazol nitrát kombinációra / mikonazol nitrát és cink-oxid kombinációra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

A mikonazol és más imidazol-származékok keresztérzékenységről szóló szakirodalomból származó információk alapján a hatóanyaghoz kapcsolódó túlérzékenységi reakciók ellenjavallatát valamennyi mikonazol-készítmény kísérőirataiban ki kellene terjeszteni más imidazol-származékokra is.

Egy szakirodalmi publikáció szerint a latex fogamzásgátló eszközök hatásossága csökkenhet a mikonazol-tartalmú nőgyógyászati készítmények egyidejű használata mellett, ezért a mikonazol-tartalmú nőgyógyászati készítmények kísérőiratait szükséges lenne kibővíteni az egyidejűleg használt latex fogamzásgátló eszközökkel kapcsolatos figyelmeztetéssel.

Egy, a bőrt érintő súlyos mellékhatásokat összegző felülvizsgálat, illetve egy esettanulmány eredményei alapján az orális és intravénás mikonazol-készítmények kísérőiratait ki kellene bővíteni az akut generalizált exanthemás pustulosis (AGEP) gyógyszer mellékhatással. Továbbá, mivel a Stevens-Johnson szindróma (SJS) és a toxikus epidermális nekrolízis (TEN) már jelenleg is szerepel az orális készítmények figyelmeztetési között, és az intravénás készítmények biohasznosulása hasonló az orális készítményekéhez, ezért a fenti gyógyszer mellékhatásoknak az intravénás készítmények kísérőirataiban is szerepelniük kellene.

Mikonazol-kezelés során súlyos túlérzékenységi reakciókat, például anafilaxiát és angioödémát is jelentettek. Ezért valamennyi készítmény kísérőiratait egy ezzel kapcsolatos figyelmeztetéssel kellene kiegészíteni.

Ezért a mikonazollal / hidrokortizon - mikonazol nitrát kombinációval / mikonazol nitrát és cink-oxid kombinációval kapcsolatban rendelkezésre álló adatokat tekintetbe véve a PRAC úgy határozott, hogy a kísérőiratok módosítása indokolt.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosításokat javasoló indoklás

A mikonazollal / hidrokortizon - mikonazol nitrát kombinációval / mikonazol nitrát és cink-oxid kombinációval kapcsolatos tudományos következtetések alapján a CMDh azon a véleményen van, hogy a mikonazol / hidrokortizon - mikonazol nitrát kombináció / mikonazol nitrát és cink-oxid kombináció hatóanyagú készítmények előny-kockázat profilja kedvező, amennyiben a kísérőiratokba a javasolt változtatások bevezetésre kerülnek.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR értékelés tárgykörébe tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét módosítani kell. Amennyiben további, mikonazol / hidrokortizon - mikonazol nitrát kombinációt / mikonazol nitrát és cink-oxid kombinációt tartalmazó gyógyszerek jelenleg engedélyezettek vagy a jövőben kerülnek engedélyezésre az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az ezekre vonatkozó forgalomba hozatali engedély is ennek megfelelően kerüljön módosításra.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett **gyógyszerek kísérőiratainak módosításai**

Az alkalmazási előírás vonatkozó pontjaiban végrehajtandó módosítások

- 4.3 pont

Minden készítmény esetében az ellenjavallatot módosítani szükséges a következők szerint:

A készítmény hatóanyagával, **más imidazol származékokkal**, vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

- 4.4 pont

További figyelmeztetések szükségesek az alábbiak szerint:

Mikonazol-tartalmú nőgyógyászati készítmények:

A hüvelyi fertőzés elleni készítmények latex óvszerekkel vagy pesszáriumokkal történő egyidejű alkalmazása csökkentheti a latex fogamzásgátló eszközök hatásosságát. Ezért a(z) [termék neve] nem alkalmazható latex óvszer vagy latex pesszárium használatával egyidejűleg.

Mikonazol-tartalmú bőrgyógyászati készítmények (beleértve a kombinációs termékeket is):

Helyi alkalmazásra szánt mikonazol-tartalmú készítményekkel történő kezelés során súlyos túlérzékenységi reakciókat, például anafilaxiát és angioödémát is jelentettek. A kezelést meg kell szakítani, ha túlérzékenységi vagy irritációs reakció gyanúja merül fel. A(z) [termék neve] nem érintkezhet a szem nyálkahártyájával.

Orális készítmények (beleértve a bukkális tablettákat is), nőgyógyászati és intravénás készítmények:

Mikonazol-tartalmú készítményekkel történő kezelés során súlyos túlérzékenységi reakciókat, például anafilaxiát és angioödémát is jelentettek. A kezelést meg kell szakítani, ha túlérzékenységi vagy irritációs reakció gyanúja merül fel.

- 4.8 pont

Az „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszeri besorolásnál (SOC) az alábbi mellékhatást kell beilleszteni „nem ismert” gyakorisággal:

Mikonazol-tartalmú orális készítmények:

Akut generalizált exanthemás pustulosis

Mikonazol-tartalmú intravénás készítmények:

Akut generalizált exanthemás pustulosis

Stevens-Johnson szindróma

Toxikus epidermális nekrolízis

A betegtájékoztató vonatkozó pontjaiban végrehajtandó módosítások

- 2. pont

Ne <szedje> <alkalmazza> a(z) [termék neve]-t:

Minden gyógyszerforma:

ha allergiás a hatóanyagra, **más hasonló gombaellenes gyógyszerekre** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések:

Mikonazol-tartalmú nőgyógyászati készítmények:

A(z) [termék neve] nem alkalmazható latex óvszer vagy latex pesszárium használatával egyidejűleg. Ennek oka az, hogy a(z) [termék neve] károsíthatja a latex termékeket, ezzel megakadályozva a megfelelő működésüket.

Mikonazol-tartalmú bőrgyógyászati készítmények (beleértve a kombinációs termékeket is):

Kerülje a készítmény szembe jutását.

- 4. pont

Mikonazol-tartalmú orális készítmények:

Ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket tapasztalja, hagyja abba a(z) [termék neve] szedését és azonnal tájékoztassa kezelőorvosát:

- **Az arc, nyelv vagy torok duzzanata; nyelési nehézség; csalánkiütés és légzési nehézség (angioödéma, anafilaxiás reakciók, <gyakoriság megjelölésével, ha lehetséges>).**

Ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket észleli, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

Ismeretlen

- **Kiütés gennyes pattanásokkal vagy hólyagokkal (akut generalizált exanthemás pustulosis)**

Mikonazol intravénás készítmények:

Hagyja abba a(z) [termék neve] szedését és azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket tapasztalja:

- **Az arc, nyelv, vagy torok duzzanata; nyelési nehézség; csalánkiütés és légzési nehézség (angioödéma, anafilaxiás reakciók, <gyakoriság megjelölésével, ha lehetséges>).**

- **Rendkívül intenzív allergiás reakció bőrkiütésekkel, általában a szájüregben, a szemben és más nyálkahártyákon, például a nemi szerveken kialakuló hólyagok vagy sebek formájában (gyakorisága nem ismert).**
- **Súlyos, kiterjedt bőrkárosodás (az epidermisz és a felületi nyálkahártyák szétválása) (toxikus epidermális nekrolízis, TEN, gyakorisága nem ismert)**

Ha az alábbi mellékhatások közül bármelyiket észleli, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

Ismeretlen

- **Kiütés gennyes pattanásokkal vagy hólyagokkal (akut generalizált exanthemás pustulosis)**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv a megállapodás végrehajtásához

A CMDh megállapodás elfogadása:	2015. júniusi CMDh ülés
A megállapodás mellékletei fordításának továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2015. augusztus 8.
A megállapodás végrehajtása a tagállamokban (a módosítások benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2015. október 7.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður CMDh og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfisins**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir miconazol / hydrocortison, miconazolnítat / miconazolnítat, zinkoxíð eru vísindalegar niðurstöður svohljóðandi:

Á grundvelli birtra upplýsinga um krossnæmi á milli miconazols og annarra imidazolafleiða skal uppfæra frábendingar vegna ofnæmis fyrir virka innihaldsefninu til að ná yfir aðrar imidazolafleiður í upplýsingum um lyfið fyrir allar miconazolsamsetningar.

Í vísindagrein er bent á að virkni getnaðarvarna úr latexi geti verið skert við samhliðanotkun miconazolsamsetninga til nota á kynfæri; þar af leiðandi skal uppfæra upplýsingar um lyfið fyrir miconazolsamsetningar til nota á kynfæri með viðvörðun um samhliðanotkun getnaðarvarna úr latexi.

Aukaverkuninni bráð útbreidd graftarútpot (AGEP, (acute generalised exanthematous pustulosis,)) skal bætt við upplýsingar um miconazolsamsetningar til inntöku og til nota í bláæð á grundvelli uppsafnaðrar endurskoðunar á alvarlegum aukaverkunum í húð og skýrslu um sjúkdómstilfelli, í þeirri röð. Þar sem Stevens-Johnson heilkennis (SJS) og eitrunardreps í húðþekju (TEN) er þegar getið fyrir samsetningar til inntöku og aðgengi er svipað fyrir samsetningar til notkunar í bláæð, skal einnig geta þeirra í upplýsingum um lyfið fyrir samsetningu til nota í bláæð.

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðaofnæmi og ofsabjúg meðan á meðferð með miconazoli stendur. Því skal bæta varnaðarorðum við upplýsingar um allar samsetningar lyfsins.

Í ljósi fyrirbyggjandi upplýsinga um miconazol / hydrocortison, miconazolnítat / miconazolnítat, zinkoxíð telur PRAC að breytingar á upplýsingum um lyfið séu réttlætanlegar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður sem mæla með breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir miconazol / hydrocortison, miconazolnítat / miconazolnítat, zinkoxíð telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfjum sem innihalda virku efnin miconazol / hydrocortison, miconazolnítat / miconazolnítat, zinkoxíð, sé hagstætt að því gefnu að áformaðar breytingar á upplýsingum um lyfin séu gerðar.

Afstaða CMDh er sú að markaðsleyfi lyfja sem þetta staka PSUR mat tekur til verði breytt. Hvað varðar önnur lyf sem innihalda miconazol / hydrocortison, miconazolnítat / miconazolnítat, zinkoxíð sem nú hafa markaðsleyfi á evrópska efnahagssvæðinu eða gætu hlotið markaðsleyfi á evrópska efnahagssvæðinu í framtíðinni, mælir CMDh með því að slíkum markaðsleyfum verði breytt á samsvarandi hátt.

Viðauki II

Breytingar á upplýsingum um landsskráð lyf

Breytingar sem gera skal á viðeigandi köflum í samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.3

Frábending skal endurskoðuð fyrir allar samsetningar á eftirfarandi hátt:

Ofnæmi fyrir virku efnunum, öðrum imidazolafleiðum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

- Kafli 4.4

Varnaðarorðum skal bæta við á eftirfarandi hátt:

Miconazolsamsetningar til nota á kynfæri:

Samhliðanotkun latexsmokka eða getnaðarvarnarhetta með lyfjum við leggangasýkingum getur dregið úr virkni getnaðarvarna úr latex. Því skal ekki nota [heiti lyfs] samhliða smokkum úr latexi eða getnaðarvarnarhettum úr latexi.

Miconazolsamsetningar til notkunar á húð (samsett lyf með talin):

Tilkynnt hefur verið um alvarleg ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi og ofsabjúg, meðan á meðferð með miconazolsamsetningum til útvortis notkunar stendur. Hætta skal meðferðinni ef fram koma viðbrögð sem benda til ofnæmis eða erting. [Heiti lyfs] má ekki komast í snertingu við slímhimnur augna.

Samsetningar til inntöku (þ.m.t. kinntöflur), samsetningar til nota á kynfæri og í bláæð:

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum, þ.m.t. bráðaofnæmi og ofsabjúg, meðan á meðferð með miconazolsamsetningum stendur. Hætta skal meðferðinni ef fram koma viðbrögð sem benda til ofnæmis eða erting.

- Kafli 4.8

Bæta skal eftirfarandi aukaverkunum við flokkinn Húð og undirhúð með tíðninni óþekkt:

Miconazolsamsetningar til inntöku:

Bráð útbreidd graftarútbrot (AGEP. (acute generalised exanthematous pustulosis.))

Miconazolsamsetningar til nota í bláæð:

Bráð útbreidd graftarútbrot (AGEP. (acute generalised exanthematous pustulosis.))

Stevens-Johnson heilkenni

Eitrunardrep í húðþekju

Breytingar sem gera skal á viðeigandi köflum fylgiseðilsins

- Kafli 2

Ekki má <taka> <nota>[heiti lyfs]

Allar samsetningar:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efniinu, **öðrum svipuðum sveppalyfjum** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur:

Miconazolsamsetningar til nota á kynfæri:

[Heiti lyfs] skal ekki nota samhliða smokkum úr latexi eða getnaðarvarnahettum úr latexi. Ástæða þess er sú að [heiti lyfs] getur skemmt latexvörur og komið í veg fyrir að þær virki sem skyldi.

Miconazolsamsetningar til notkunar á húð (samsett lyf með talin):

Forðist snertingu við augu.

- Kafla 4

Miconazolsamsetningar til inntöku:

Ef þú færð einhverja af eftirtöldum aukaverkunum skaltu hætta notkun [heiti lyfs] og hafa samband við lækinn tafarlaust:

- **Þroti í andliti, tungu eða hálsi; kyngingarerfiðleikar; ofsakláði og öndunarerfiðleikar (ofsabjúgur, bráðaofnæmisviðbrögð, <tíðni skal tekin fram, ef þekkt>).**

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú finnur fyrir einhverri af eftirfarandi aukaverkunum:

Tíðni óþekkt

- **Útbrot með graftarbólum /-blöðrum (bráð útbreidd graftarútbrot)**

Miconazolsamsetningar til notkunar í bláæð:

Ef þú færð einhverja af eftirtöldum aukaverkunum skaltu hætta notkun [heiti lyfs] og hafa samband við lækinn tafarlaust:

- **Þroti í andliti, tungu eða hálsi; kyngingarerfiðleikar; ofsakláði og öndunarerfiðleikar (ofsabjúgur, bráðaofnæmisviðbrögð, <tíðni skal tekin fram, ef þekkt>).**
- **Sérstaklega mikil ofnæmisviðbrögð með útbrotum á húð, vanalega sem blöðrur eða sár í munnholi og augum og á öðrum slímhimnum, t.d. á kynfærum (tíðni ekki þekkt).**
- **Alvarleg, útbreidd sköddun á húð (losun á yfirborðsslímhimnu frá húðþekju) (eitrunardrep í húðþekju, TEN, tíðni ekki þekkt).**

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita ef þú finnur fyrir einhverri af eftirfarandi aukaverkunum:

Tíðni óþekkt

- **Útbrot með graftarbólum /-blöðrum (bráð útbreidd graftarútbrot)**

Viðauki III

Tímaáætlun um innleiðingu tillögunnar

Tímaáætlun innleiðingar samkomulagsins

Aðlögun CMDh samkomulags:	Fundur CMDh í júní 2015
Yfirvöld í hverju landi fyrir sig leggja fram þýðingar á viðaukum samkomulagsins:	8. ágúst 2015
Aðildarríki innleiða samkomulagið (Markaðsleyfishafinn sendir inn breytingarnar):	7. október 2015

Allegato I

**Conclusioni scientifiche del CMDh e motivazioni alla base della variazione
dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo in considerazione la valutazione finale del Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) sul rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) di miconazolo/idrocortisone, miconazolo nitrato/miconazolo nitrato ossido di zinco, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

sulla base delle informazioni ottenute dalla letteratura sulla sensibilità crociata tra miconazolo e altri derivati degli imidazoli, le controindicazioni sull'ipersensibilità al principio attivo devono essere aggiornate al fine di includere gli altri derivati degli imidazoli nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per tutte le formulazioni a base di miconazolo.

Una pubblicazione in letteratura ha indicato che l'efficacia dei contraccettivi in lattice può essere compromessa con l'uso concomitante di formulazioni ginecologiche a base di miconazolo; di conseguenza, devono essere aggiornate le informazioni sul prodotto per le formulazioni ginecologiche a base di miconazolo con un' avvertenza sull'uso concomitante con dispositivi contraccettivi in lattice.

Deve essere inclusa la Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata (AGEP) quale reazione avversa al farmaco nelle informazioni sul prodotto per le formulazioni orali ed endovenose a base di miconazolo sulla base dei risultati di una revisione cumulativa su gravi reazioni cutanee avverse e su un case report, rispettivamente.

Inoltre, dal momento che la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) sono già riportate per le formulazioni orali e che la biodisponibilità per via endovenosa è simile, tali reazioni avverse devono essere incluse nelle informazioni sul prodotto della formulazione endovenosa.

Gravi reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi ed angioedema, sono state riportate durante il trattamento con miconazolo. Ne consegue che deve essere inclusa nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto un'avvertenza per tutte le formulazioni.

Pertanto, alla luce dei dati disponibili riguardanti miconazolo/ idrocortisone, miconazolo nitrato/ miconazolo nitrato, ossido di zinco, il PRAC ha ritenuto che le modifiche alle informazioni sul prodotto debbano essere garantite.

Il CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human) concorda con le conclusioni scientifiche effettuate dal PRAC.

Motivazioni alla base della raccomandazione per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche per miconazolo/idrocortisone, miconazolo nitrato/miconazolo nitrato, ossido di zinco, il CMDh è del parere che il rapporto rischio-beneficio del medicinale contenente il principio attivo miconazolo/idrocortisone, miconazolo nitrato/miconazolo nitrato, ossido di zinco rimane favorevole e debba essere soggetto alle modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CMDh concorda sulla posizione che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti oggetto di questo singolo PSUR assessment debbano essere modificate.

Nella misura in cui altri medicinali contenenti miconazolo/idrocortisone, miconazolo nitrato/miconazolo nitrato, ossido di zinco siano attualmente autorizzati nell'UE o siano oggetto di future procedure di autorizzazione nell'UE, il CMDh raccomanda che tali autorizzazioni all'immissione in commercio siano variate di conseguenza.

Allegato II

**Modifiche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto delle specialità
medicinali autorizzate con procedura nazionale**

Modifiche che devono essere incluse nelle sezioni di pertinenza del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

- Paragrafo 4.3

Una controindicazione deve essere rivista come segue per tutte le formulazioni:

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri derivati dell'imidazolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

- Paragrafo 4.4

Avvertenze che devono essere inserite come di seguito:

Formulazioni ginecologiche a base di miconazolo:

L'uso di preservativi o diaframmi in lattice durante il trattamento con preparazioni vaginali antifettive può diminuire l'efficacia dei contraccettivi in lattice. Pertanto [nome medicinale] non deve essere usato contemporaneamente a preservativi o diaframmi in lattice.

Formulazioni dermatologiche a base di miconazolo (inclusi prodotti in combinazione)

Reazioni di ipersensibilità severa, inclusa anafilassi e angioedema, sono state riportate durante il trattamento con formulazioni topiche a base di miconazolo.

Se dovesse verificarsi una reazione riconducibile a ipersensibilità o irritazione, il trattamento deve esser interrotto. [nome medicinale] non deve entrare in contatto con la mucosa degli occhi.

Formulazioni orali (incluse compresse orali), ginecologiche e endovenose

Reazioni di ipersensibilità severa, inclusa anafilassi e angioedema, sono state riportate durante il trattamento con formulazioni a base di miconazolo. Se dovesse verificarsi una reazione riconducibile a ipersensibilità o irritazione, il trattamento deve esser interrotto.

- Paragrafo 4.8

Le seguenti reazioni avverse devono essere inserite sotto la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" con frequenza non nota:

Formulazioni orali a base di miconazolo:

Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata

Formulazioni iniettive a base di miconazolo:

Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata

Sindrome di Stevens-Johnson

Necrolisi epidermica tossica

Modifiche che devono essere inserite nelle sezioni di pertinenza del Foglietto Illustrativo

- Paragrafo 2

Non <prenda> <usi> [nome medicinale]

Per tutte le formulazioni:

Se lei è allergico al principio attivo, **o altri medicinali antifungini simili** o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Formulazioni ginecologiche a base di miconazolo:

[nome medicinale] non deve essere usato contemporaneamente a preservativi o diaframmi in lattice. [nome medicinale] potrebbe danneggiare i prodotti a base di lattice e impedire che funzionino correttamente.

Formulazioni dermatologiche a base di miconazolo (inclusi prodotti in combinazione)

Evitare il contatto con gli occhi.

- Paragrafo 4

Formulazioni orali a base di miconazolo

Se si verifica uno qualsiasi dei seguenti effetti collaterali, non usi [nome medicinale] e si rivolga immediatamente al suo medico:

- **Gonfiore del volto, della lingua o della gola; difficoltà a deglutire; orticaria e difficoltà a respirare (angioedema, reazione anafilattica, <se disponibile, deve essere inclusa la frequenza>).**

Informi il medico o il farmacista se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Non nota

- **Eruzione cutanea con vesciche riempite di pus (acute generalised exanthematous pustulosis)**

Formulazioni endovenose a base di miconazolo

- *Se si verifica uno qualsiasi dei seguenti effetti collaterali, non usi [nome medicinale] e si rivolga immediatamente al suo medico:*

- Gonfiore del volto, della lingua o della gola; difficoltà a deglutire; orticaria e difficoltà a respirare (angioedema, reazione anafilattica, <se disponibile, deve essere inclusa la frequenza>).
- Una reazione allergica estremamente intensa con eruzione cutanea, comunemente con vesciche o piaghe nella cavità orale e occhi e altre mucose come ad esempio i genitali (frequenza non nota).
- Grave danno estensivo della pelle (separazione dell'epidermide e membrane mucose superficiali) (necrolisi epidermica tossica - TEN-, frequenza non nota)

Informi il medico o il farmacista se nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati:

Non nota

- Eruzione cutanea con vesciche riempite di pus (Pustolosi Esantematica Acuta Generalizzata)

Allegato III

Tempistiche per l'implementazione delle conclusioni scientifiche

Tempistiche per l'implementazione

Adozione delle raccomandazioni del CMDh:	Riunione del CMDh: Giugno 2015
Trasmissione della traduzione degli allegati concordati alle autorità regolatorie nazionali	8 Agosto 2015
Implementazione dei testi concordati negli Stati Membri (sottomissione della variazione da parte del Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio):	7 Ottobre 2015

I priedas

CMD(h) mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimų sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto mikonazolo / hidrokortizono, mikonazolo nitrato / mikonazolo nitrato, cinko oksido periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados:

Remiantis sukaupta literatūros informacija apie mikonazolo ir kitų imidazolo darinių kryžminį jautrumą, kontraindikacija dėl padidėjusio jautrumo veikliajai medžiagai turi būti atnaujinta, įtraukiant kitus imidazolo darinius į visų mikonazolo farmacinių formų preparatų informacinius dokumentus.

Literatūros leidiniuose nurodoma, kad kitos kartu vartojamos ginekologinės mikonazolo farmacinės formos gali paveikti kontraceptinių latekso priemonių efektyvumą, todėl mikonazolo ginekologinių farmacinių formų preparatų informacijos turi būti atnaujintos įspėjimu apie kartu vartojamas kontraceptines priemones iš latekso.

Nepageidaujama reakcija į vaistą „ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė“ (AGEP) turi būti įrašyta į vartojamo per burną ir į veną leidžiamo mikonazolo preparato informacinius dokumentus, remiantis sukauptais duomenimis apie rimtas odos nepageidaujamas reakcijas ir, atitinkamai, konkrečiais gautais pranešimais. Be to, kadangi, *Stevens-Johnson* sindromas (SJS) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN) jau yra įrašyti į vartojamos per burną farmacinės formos informacinius dokumentus, o biologinis prieinamumas į veną leidžiamos formos yra panašus, šios nepageidaujamos reakcijos į vaistą taip pat turėtų būti įrašytos į į veną leidžiamos farmacinės formos preparato informacinius dokumentus.

Sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant anafilaksijos ir angioneurozinės edemos, atveju nustatyta vartojant mikonazolą, todėl įspėjimas turi būti įtrauktas į visų farmacinių formų preparatų informacinius dokumentus.

Todėl, atsižvelgiant į turimus duomenis apie mikonazolą / hidrokortizoną, mikonazolo nitrata / mikonazolo nitrata, cinko oksidą, PRAC nusprendė, kad būtina pakeisti preparato informacinius dokumentus.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC pateiktoms mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl mikonazolo / hidrokortizono, mikonazolo nitrato / mikonazolo nitrato, cinko oksido, CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra veikliosios (-ių) medžiagos (-ų) mikonazolo / hidrokortizono, mikonazolo nitrato / mikonazolo nitrato, cinko oksido, naudos ir rizikos santykis yra palankus su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai pritaria, kad preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra įregistruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra mikonazolo / hidrokortizono, mikonazolo nitrato / mikonazolo nitrato, cinko oksido arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis įregistruoto (-ų) vaistinio (-ių)
preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato charakteristikų santraukos skyrius

- 4.3 skyrius

Turi būti patikslintos visų farmacinių formų kontraindikacijos taip, kaip nurodyta toliau.

*Padidėjęs jautrumas veikliajai medžiagai, **kitiems imidazolo dariniams** arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.*

- 4.4 skyrius

Turi būti įrašyti toliau nurodyti įspėjimai.

Mikonazolo ginekologinės farmacinės formos

Vartojant prezervatyvus iš latekso ar diafragmas iš latekso kartu su makšties antiinfekciniais preparatais, gali sumažėti kontracepcinių priemonių iš latekso veiksmingumas. Todėl [Preparato pavadinimas] neturi būti vartojama kartu su prezervatyvais ar diafragmomis iš latekso.

Mikonazolo dermatologinės farmacinės formos (įskaitant preparatų derinius)

Sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją ir angioneurozinę edemą, atveju nustatyta gydant vietiškai vartojamomis mikonazolo farmacinėmis formomis. Jeigu pasireikštų padidėjusio jautrumo reakcija ar sudirginimas, gydymą reikia nutraukti. [Preparato pavadinimas] neturi liestis su akių gleivine.

Per burną vartojamos farmacinės formos (įskaitant žandines tabletes), ginekologinės (į moters lyties organus vartojamos) ir į veną leidžiamos farmacinės formos

Sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų, įskaitant anafilaksiją ir angioneurozinę edemą, atveju nustatyta vartojant mikonazolo. Jeigu pasireikštų padidėjusio jautrumo reakcija ar sudirginimas, gydymą reikia nutraukti.

- 4.8 skyrius

Toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos turi būti įrašytos skyriuje prie organų sistemų klasės (OSK) „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“ ir pažymėta, kad „dažnis nežinomas“.

Mikonazolo per burną vartojamos farmacinės formos

Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė

Mikonazolo į veną leidžiamos farmacinės formos

Ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė

Stevens-Johnson sindromas

Toksinė epidermio nekrolizė

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus pakuotės lapelio skyrius

- 2 skyrius

[Preparato pavadinimas] <vartoti> <naudoti> negalima:

[Visos farmacinės formos]

jeigu yra alergija veikliajai medžiagai, **kitiems panašioms priešgrybeliniams vaistams** arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Mikonazolo ginekologinės (į moters lyties organus vartojamos) farmacinės formos

[Preparato pavadinimas] neturi būti vartojama kartu su prezervatyvais ar diafragmomis iš latekso, todėl, kad [Preparato pavadinimas] gali paveikti priemones iš latekso ir jų apsaugines funkcijas.

Mikonazolo dermatologinės farmacinės formos (įskaitant preparatų derinius)

Venkite kontakto su akimis.

- 4 skyrius

Mikonazolo per burną vartojamos farmacinės formos

Jeigu pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių, nutraukite [Preparato pavadinimas] vartojimą ir nedelsiant pasakykite gydytojui.

- **Veido, liežuvio ar ryklės patinimas; sutrikęs rijimas; ilgėlinė ir apsunkintas kvėpavimas (angioneurozinė edema, anafilaksinė reakcija, <jei yra, dažnis turi būti įtrauktas>).**

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu pastebėsite bet kokį toliau nurodytą šalutinį poveikį.

Dažnis nežinomas

- **Išbėrimas pustulėmis / pūslėmis (ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė)**

Mikonazolo į veną leidžiamos farmacinės formos

Jeigu pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų šalutinio poveikio reiškinių, nutraukite [Preparato pavadinimas] vartojimą ir nedelsiant pasakykite gydytojui.

- **Veido, liežuvio ar ryklės patinimas; sutrikęs rijimas; dilgėlinė ir apsunkintas kvėpavimas (angioneurozinė edema, anafilaksinė reakcija, <jei yra, dažnis turi būti įtrauktas>).**
- **Labai intensyvi alerginė reakcija su odos išbėrimu, paprastai pasireiškiančiu burnos ertmės ir akių bei kitų gleivinių, tokių kaip lyties organų, pūslėmis arba opomis (dažnis nežinomas).**
- **Sunkus ekstensyvus (didelės apimtys) odos pažeidimas (epidermio ir paviršinio gleivinės sluoksnio lupimasis, toksinė epidermio nekrolizė, TEN, dažnis nežinomas)**

Pasakykite gydytojui arba vaistininkui, jeigu pastebėsite bet kokį toliau nurodytą šalutinį poveikį.

Dažnis nežinomas

- **Išbėrimas pustulėmis / pūslėmis (ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė)**

III priedas

Šios nuomonės įgyvendinimo tvarkaraštis

Pritarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

CMD(h) pritarimo priėmimas:	2015 m. birželio mėn. CMD(h) posėdis
Pritarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms:	2015 m. rugpjūčio mėn. 8 d.
Pritarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas):	2015 m. spalio mėn. 7 d.

I pielikums

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupas (CMDh) zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC*) novērtējuma ziņojumu par mikonazola/hidrokortizona, mikonazola nitrāta/mikonazola nitrāta, cinka oksīda *periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ)*, zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pamatojoties uz informāciju no literatūras par krustenisko jutību starp mikonazolu un citiem imidazola atvasinājumiem, jāatjaunina kontrindikācija par paaugstinātu jutību pret aktīvo vielu, lai visu mikonazolu zāļu formu informācijā par zālēm iekļautu citus imidazola atvasinājumus.

Literatūras publikācijā norādīts, ka lateksa kontracepcijas līdzekļu efektivitāte var tikt pavājināta, ja vienlaicīgi tiek lietotas mikonazola ginekoloģiskās zāļu formas; tā rezultātā ir jāatjaunina mikonazola ginekoloģisko zāļu formu informācija par zālēm, pievienojot brīdinājumu par vienlaicīgu lateksa kontracepcijas līdzekļu lietošanu.

Pamatojoties uz kumulatīvā pārskata par smagām ādas nevēlamām blakusparādībām un gadījuma pārskata rezultātiem, mikonazola iekšķīgi lietojamo un intravenozo zāļu formu informācijā par zālēm jāiekļauj nevēlama blakusparādība akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP). Turklāt, ņemot vērā, ka iekšķīgi lietojamām zāļu formām ir jau norādītas nevēlamās blakusparādības Stīvensa–Džonsona sindroms (SJS) un toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un intravenozo zāļu formu biopieejamība ir līdzīga, šīs zāļu nevēlamās blakusparādības ir jāiekļauj intravenozo zāļu formu informācijā par zālēm.

Ārstēšanas laikā ar mikonazolu ir ziņots par smagām paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp anafilaksi un angioedēmu. Tādēļ visu zāļu formu informācijā par zālēm jāiekļauj brīdinājums.

Tādēļ, pārskatot pieejamos datus par mikonazolu/hidrokortizonu, mikonazola nitrātu/mikonazola nitrātu, cinka oksīdu, *PRAC* uzskatīja, ka izmaiņas zāļu informācijā ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Ieteikto reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par mikonazolu/hidrokortizonu, mikonazola nitrātu/mikonazola nitrātu, cinka oksīdu, *CMDh* uzskata, ka aktīvo vielu mikonazolu/hidrokortizonu, mikonazola nitrātu/mikonazola nitrātu, cinka oksīdu saturošu zāļu ieguvuma un riska attiecība ir labvēlīga, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šo PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur mikonazolu/hidrokortizonu, mikonazola nitrātu/mikonazola nitrātu, cinka oksīdu un vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka attiecīgi mainīt arī šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāveic atbilstošos zāļu apraksta apakšpunktos

- 4.3. apakšpunkts

Visām zāļu formām jāpārskata kontrindikācijas, kā norādīts tālāk.

*Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, **citiem imidazola atvasinājumiem** vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.*

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šādi brīdinājumi.

Mikonazola ginekoloģiskajām zāļu formām:

Vienlaicīga lateksa prezervatīvu vai diafragmu lietošana ar vaginālām pretinfekcijas zālēm var samazināt lateksa kontracepcijas līdzekļu efektivitāti. Tādēļ [zāļu nosaukums] nedrīkst lietot vienlaicīgi ar lateksa prezervatīvu vai lateksa diafragmu.

Mikonazola dermatoloģiskām zāļu formām (tostarp kombinētajām zālēm):

Terapijas laikā ar mikonazolu lokāli lietojamām zāļu formām ir ziņots par smagām paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp anafilaksi un angioedēmu. Ja rodas reakcija ar paaugstinātas jutības vai kairinājuma pazīmēm, ārstēšana jāpārtrauc. [Zāļu nosaukums] nedrīkst nonākt saskarē ar acs gļotādu.

Iekšķīgi lietojamām (tostarp tabletēm lietošanai aiz vaiga), ginekoloģiskajām un IV zāļu formām:

Terapijas laikā ar mikonazolu saturošām zālēm ir ziņots par smagām paaugstinātas jutības reakcijām, tostarp anafilaksi un angioedēmu. Ja rodas reakcija ar paaugstinātas jutības vai kairinājuma pazīmēm, ārstēšana jāpārtrauc.

- 4.8. apakšpunkts

Sistēmas orgānu klasifikācijā „Ādas un zemādas audu bojājumi” ar biežumu „nav zināms” jāpievieno šādas nevēlamās blakusparādības.

Mikonazola iekšķīgi lietojamām zāļu formām:

akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze

Mikonazola IV zāļu formām:

akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze

Stīvensa–Džonsona sindroms

Toksiska epidermas nekrolīze

Grozījumi, kas jāveic atbilstošos lietošanas instrukcijas punktos

- 2. punkts

Nelietojiet [zāļu nosaukums] šādos gadījumos.

Visām zāļu formām:

ja Jums ir alerģija pret aktīvo vielu, **citām līdzīgām pretsēnīšu zālēm** vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā.

Mikonazola ginekoloģiskajām zāļu formām:

[zāļu nosaukums] nedrīkst lietot vienlaicīgi ar lateksa prezervatīvu vai lateksa diafragmu. Tas ir tādēļ, ka [zāļu nosaukums] var bojāt lateksa izstrādājumus un tie var nedarboties atbilstoši.

Mikonazola dermatoloģiskajām zāļu formām (tostarp kombinētajām zālēm):

nepielaut iekļūšanu acīs.

- 4. punkts

Mikonazola iekšķīgi lietojamām zāļu formām:

Ja rodas kāda no turpmāk norādītajām blakusparādībām, pārtrauciet lietot [zāļu nosaukums] un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

- **Sejas, mēles vai rīkles pietūkums; apgrūtināta rīšana; nātrene un apgrūtināta elpošana (angioedēma, anafilaktiskas reakcijas, <biežums jāieklauj, ja pieejams>).**

Ja novērojat kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav zināms.

- **Izsitumi ar strutām pildītām pumpām/pūšļiem (akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze).**

Mikonazola IV zāļu formām:

Ja rodas kāda no turpmāk norādītajām blakusparādībām, pārtrauciet lietot [zāļu nosaukums] un nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

- **Sejas, mēles vai rīkles pietūkums; apgrūtināta rīšana; nātrene un apgrūtināta elpošana (angioedēma, anafilaktiskas reakcijas <biežums jāieklauj, ja pieejams>).**
- **Īpaši smagas alerģiskas reakcijas ar ādas izsitumiem, kas parasti ir pūšļu vai čūlu veidā mutes dobumā vai acīs un uz citām gļotādām, tādām kā, piemēram, dzimumorgāni (biežums nav zināms).**

- **Smaigi plaši ādas bojājumi (epidermas un virspusējās gļotādas atdalīšanās) (toksiska epidermas nekrolīze, TEN, biežums nav zināms).**

Ja novērojat kādu no turpmāk minētajām blakusparādībām, sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav zināms.

- **Izsitumi ar strutām pildītām pumpām/pūšļiem (akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze).**

III pielikums

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

Vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	<i>CMDh</i> sanāksme 2015. gada jūnijā
Vienošanās pielikumu tulkojumu nodošana valstu kompetentajām iestādēm	2015. gada 8. augustā
Vienošanās ieviešana, kuru veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	2015. gada 7. oktobrī

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet bażiċi li jirrakomandaw id-differenza
fil-patti tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid
fis-suq tas-CMDh**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal miconazole / hydrocortisone, miconazole nitrate / miconazole nitrate, zinc oxide, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma li ġejjin:

Abbażi ta' tagħrif mil-letteratura medika fuq sensitività inkroċjata bejn miconazole u derivati oħra ta' imidazole, il-kontraindikazzjoni dwar sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva għandha tiġi aġġornata biex tinkludi derivati oħra ta' imidazole fit-tagħrif dwar il-prodott għal formulazzjonijiet kollha ta' miconazole.

Pubblikazzjoni fil-letteratura medika indikat li l-effettività ta' tagħmir kontraċettivi tal-latex jista' jiġi indebolit bl-użu fl-istess waqt ta' formulazzjonijiet ġinekoloġi li fihom miconazole; bħala konsegwenza t'hekk, it-tagħrif dwar il-prodott għal formulazzjonijiet ġinekoloġi li fihom miconazole għandhom jiġu aġġornati bi twissija fuq l-użu fl-istess waqt ta' sustanzi kontraċettivi tal-latex.

Ir-reazzjoni avversa għall-medicina ta' raxx ġenerali u akut ta' ponot fuq il-ġilda (Acute Generalised Exanthematous Pustulosis, AGEP) għandha tiġi inkluża fl-informazzjoni tal-prodott għal formulazzjonijiet orali u intravenużi ta' miconazole abbażi tar-riżultati ta' revizzjoni kumulattiva fuq reazzjonijiet avversi serji fuq il-ġilda u fuq rapport ta' każ, rispettivament. Barra minn hekk, peress li Sindromu ta' Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome, SJS) u nekrolisi Epiderali Tossika (Toxic Epidermal necrolysis, TEN) huma diġà tikkettati għall-formulazzjonijiet orali u l-bijodisponibilità għall-formulazzjoni intravenuża hija simili, dawn ir-reazzjonijiet avversi għal medicina għandhom jiġu inklużi fl-informazzjoni dwar il-prodott għall-formulazzjoni intravenuża.

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, li jinkludu anafilassi u angjoedema, ġew rapportati waqt it-trattament b'miconazole. Għalhekk twissija għandha tiġi inkluża fl-informazzjoni dwar il-prodott għal formulazzjonijiet kollha.

Għalhekk, in vista tat-tagħrif disponibbli dwar miconazole / hydrocortisone, miconazole nitrate / miconazole nitrate, zinc oxide, il-PRAC ikkonsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott huma meħtieġa.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet bażiċi li jirrakkomandaw id-differenza fil-patti tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi ta' konklużjonijiet xjentifiċi għal miconazole / hydrocortisone, miconazole nitrate / miconazole nitrate, zinc oxide, is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn benefiċċju u riskju ta' prodotti mediċinali li fihom is-sustanza/i attiva/i miconazole / hydrocortisone, miconazole nitrate / miconazole nitrate, zinc oxide huwa favorevoli soġġett għall-bidliet proposti lill-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh tiegħu l-pożizzjoni li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti fl-iskop ta' din l-istima unika ta' PSUR għandhom ikunu varjati. Fil-miżura li prodotti mediċinali addizzjonali li fihom miconazole / hydrocortisone, miconazole nitrate / miconazole nitrate, zinc oxide huma attwalment awtorizzati fl-UE jew huma suġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futura fl-UE, is-CMDh tirrakkomanda li tali awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ikunu varjati kif suppost.

Anness II

Emendi rigward it-tagħrif tal-prodott tal-prodotti mediċinali awtorizzati fil-pajjiż

Emendi li għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.3

Din il-kontraindikazzjoni għandha tiġi riveduta kif ġej għal formulazzjonijiet kollha:

Is-sensittività eċċessiva għas-sustanz(a/i) attiv(a/i), derivati oħra ta' imidazole jew għal xi wiehed mill-eċċipjenti elenkat f'sezzjoni 6.1.

- Sezzjoni 4.4

It-twissijiet għandhom jiġu magħduda kif ġej:

Formulazzjonijiet ġinekoloġi ta' miconazole:

L-użu attwali flimkien ma kondoms jew dijaframmi tal-latex b'taħlitiet vaġinali anti-infettivi jista' jnaqqas l-effettività ta' sustanzi kontraċettivi tal-latex. Għalhekk [isem il-prodott] m'għandux jintuża fl-istess waqt b'kondom tal-latex jew dijaframma tal-latex.

Formulazzjonijiet dermatoloġiċi b'miconazole (li jinkludu prodotti kombinati):

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, li jinkludu anafilassi u anġjoedema, ġew rapportati waqt it-trattament b'miconazole. Jekk ikun hemm reazzjoni li tissuġġerixxi sensittività eċċessiva jew irritazzjoni, it-trattament għandu jitwaqqaf. [Issem il-prodott] m'għandux jiġi f'kuntatt mal-mukosa tal-għajnejn.

Formulazzjonijiet orali (li jinkludu pilloli għall-ħalq), formulazzjonijiet ġinekoloġi u IV:

Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva, li jinkludu anafilassi u anġjoedema, ġew rapportati waqt it-trattament b'miconazole. Jekk ikun hemm reazzjoni li tissuġġerixxi sensittività eċċessiva jew irritazzjoni, it-trattament għandu jitwaqqaf.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin għandhom jiġu magħduda taħt is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda bi frekwenza mhux magħrufa:

Formulazzjonijiet orali ta' miconazole:

Raxx Ġenerali u Akut ta' Ponot fuq il-Ġilda

Formulazzjonijiet IV ta' miconazole:

Raxx ġenerali u akut ta' ponot fuq il-ġilda

Sindromu ta' Stevens-Johnson

Nekrolisi Epidermali Tossika

Emendi għandhom jiġu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Fuljett ta' Tagħrif

- Sezzjoni 2

Tiħux <Tużax> [Isem il-prodott]:

Il-formulazzjonijiet kollha:

Jekk inti allergiku għas-sustanza attiva, **medicini antifungali simili oħrajn** jew xi sustanzi oħra ta' din il-medicini (elenkati f'sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet:

Formulazzjonijiet ġinekoloġi ta' miconazole:

[Isem il-prodott] m'għandux jintuża fl-istess waqt b'kondom tal-latex jew dijaframma tal-latex. Dan minħabba li [isem il-prodott] jista' jaqgħmel ħsara l-prodotti tal-latex u jwaqqgħom nilli jaħdmu sew.

Formulazzjonijiet dermatoloġiċi b'miconazole (li jinkludu prodotti kombinati):

Evita l-kuntatt mal-għajnejn.

- Sezzjoni 4

Formulazzjonijiet orali ta' miconazole:

Jekk tesperjenza xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin, tibqax tiegħu [isem il-prodott] u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih:

- **Nefha tal-wieċċ, l-ilsien jew il-grizmejn; diffikultà biex tibra'; ħurrieqija u diffikultajiet biex tiegħu n-nifs (anġjoedema, reazzjonijiet anafilattiċi, < frekwenza għandha tiġi inkluża jekk disponibbli>)**

Għid lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jekk tinduna b'xi effett sekondarju minn dawn li ġejjin:

Mhux magħruf

- **Raxx b'infafet/ponot bil-materja (eksantematus pustulosi ġenerali u akuta)**

Formulazzjonijiet IV ta' miconazole:

Jekk tesperjenza xi wieħed mill-effetti sekondarji li ġejjin, tibqax tiegħu [isem il-prodott] u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih:

- **Nefha tal-wieċċ, l-ilsien jew il-grizmejn; diffikultà biex tibra'; ħurrieqija u diffikultajiet biex tiegħu n-nifs (anġjoedema, reazzjonijiet anafilattiċi, < frekwenza għandha tiġi inkluża jekk disponibbli>)**
- **Reazzjoni allergika estremament intensa b'raxxijiet fuq il-ġilda, komunement fil-forma ta' infafet jew selħiet fil-kavità orali u l-għajnejn, u riti mukużi oħra bħal, pereżempju, il-partijiet ġenitali (frekwenza mhix magħrufa).**

- **Ħsara severa u estensiva fuq il-ġilda (separazzjoni tar-riti epidermali u l-mukuża superficjali) (nekrolisi epidermali tossika, TEN, frekwenza mhix magħrufa)**

Għid lit-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jekk tinduna b'xi effett sekondarju minn dawn li ġejjin:

Mhux magħruf

- **Raxx b'infafet / imsiemer bil-materja (eksantematus pustulosi ġenerali u akuta)**

Anness III

Skeda għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim CMDh	Laqgħa tas-CMDh f'Ġunju 2015
Trasmissjoni lil Awtoritajiet Kompetenti Nazzjonali tat-traduzzjonijiet tal-annessi tal-ftehim:	8 t'Awwissu 2015
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	7 t'Ottubru 2015

Bijlage I

CMDh wetenschappelijke conclusies en redenen voor wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdates (PSUR's) voor miconazol / hydrocortison, miconazolnitraat / miconazolnitraat, zinkoxide, zijn de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van de informatie uit de literatuur over kruisgevoeligheid tussen miconazol en andere imidazolderivaten, dient de contra-indicatie met betrekking tot overgevoeligheid voor de werkzame stof zodanig te worden aangepast dat andere imidazolderivaten worden opgenomen in de productinformatie van alle miconazolformuleringen.

Een publicatie in de wetenschappelijke literatuur gaf aanwijzingen dat de doeltreffendheid van latex hulpmiddelen voor anticonceptie kan worden verminderd kan zijn door gelijktijdig gebruik van gynaecologische formuleringen van miconazol; als gevolg daarvan dient de productinformatie voor de gynaecologische formuleringen van miconazol te worden aangepast met een waarschuwing voor het gelijktijdig gebruik van latex anticonceptiemiddelen.

De bijwerking 'gegeneraliseerd pustuleus exantheem acuut (AGEP)' dient in de productinformatie van orale en intraveneuze formuleringen van miconazol te worden opgenomen, dit op basis van respectievelijk de resultaten van een cumulatief literatuuroverzicht over ernstige cutane bijwerkingen en een casusbeschrijving. Bovendien dienen ook de bijwerkingen Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse (TEN) in de productinformatie van de intraveneuze formulering te worden opgenomen, aangezien deze bijwerkingen al in de productinformatie van de orale formuleringen staan, en de biologische beschikbaarheid van de intraveneuze formulering vergelijkbaar is met die van de orale formulering.

Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie en angio-oedeem, zijn gemeld tijdens behandeling met miconazol. Op grond daarvan dient een waarschuwing in de productinformatie van alle formuleringen te worden opgenomen.

Derhalve, gezien de beschikbare gegevens over miconazol / hydrocortison, miconazolnitraat / miconazolnitraat, zinkoxide, was de PRAC van mening dat veranderingen in de productinformatie gerechtvaardigd waren.

De CMDh onderschrijft de wetenschappelijke conclusies van de PRAC.

Redenen voor wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor miconazol / hydrocortison, miconazolnitraat / miconazolnitraat, zinkoxide is de CMDh van mening dat de verhouding tussen de voordelen en de risico's van het (de) geneesmiddel(en) die de werkzame stof(fen) miconazol / hydrocortison, miconazolnitraat / miconazolnitraat, zinkoxide bevat(ten) gunstig is, op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMDh beveelt aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen van de producten die binnen het bestek van deze single PSUR assessment vallen te wijzigen. Voor zover bijkomende geneesmiddelen met miconazol / hydrocortison, miconazolnitraat / miconazolnitraat, zinkoxide momenteel zijn vergund in de EU of onderwerp uitmaken van toekomstige vergunningsprocedures, beveelt de CMDh aan dergelijke vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van nationaal geregistreerde geneesmiddelen

Wijzigingen die aangebracht dienen te worden in de relevante rubrieken van de Samenvatting van de Productkenmerken

- Rubriek 4.3

Een contra-indicatie dient als volgt te worden gewijzigd voor alle formuleringen:

Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen), andere imidazoolderivaten, of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).

- Rubriek 4.4

Er dienen als volgt waarschuwingen toegevoegd te worden:

Miconazol gynaecologische formuleringen:

Gelijktijdig gebruik van vaginale antischimmel preparaten met latex condooms of met diafragma's (pessaria) kan de doeltreffendheid van deze latex anticonceptiemiddelen verminderen. Daarom mag [Productnaam] niet gebruikt worden tezamen met een latex diafragma (pessarium) of een latex condoom.

Miconazol dermatologische formuleringen (waaronder combinatieproducten):

Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie en angio-oedeem, zijn gemeld tijdens gebruik van topische miconazol formuleringen. Mocht een reactie zich voordoen die overgevoeligheid of irritatie suggereert, dan moet de behandeling stopgezet worden. [Productnaam] mag niet in contact komen met de oogslimvliezen.

Orale formuleringen (waaronder tabletten), gynecologische en IV-formuleringen:

Ernstige overgevoeligheidsreacties, waaronder anafylaxie en angio-oedeem, zijn gemeld tijdens behandeling met miconazol formuleringen. Mocht een reactie zich voordoen die overgevoeligheid of irritatie suggereert, dan moet de behandeling stopgezet worden.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerkingen dienen te worden toegevoegd onder de Systeem/Orgaanklasse Huid- en onderhuidaandoeningen met een frequentie onbekend:

Miconazol orale formuleringen:

gegeneraliseerd pustuleus exantheem acuut

Miconazol IV formuleringen:

gegeneraliseerd pustuleus exantheem acuut

Stevens-Johnson-syndroom

toxische epidermale necrolyse

Wijzigingen die aangebracht dienen te worden in de relevante rubrieken van de bijsluiter

- Rubriek 2

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

Alle formuleringen:

U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. **U bent allergisch voor andere gelijkaardige antischimmel geneesmiddelen.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Miconazol gynaecologische formuleringen:

[Productnaam] mag niet gelijktijdig met een latex condoom of latex diafragma (pessarium) gebruikt worden omdat [Productnaam] de latex producten kan beschadigen en hun goede werking kan verhinderen.

Miconazol dermatologische formuleringen (waaronder combinatieproducten):

Vermijd contact met de ogen.

- Rubriek 4

Miconazol orale formuleringen:

Als u één van volgende bijwerkingen ervaart, stop dan met de inname van [Productnaam] en neem onmiddellijk contact op met uw arts:

- **Gezwellen gelaat, tong of keel, moeite met slikken, galbulten en moeite met ademen (angio-oedeem, anafylactische reacties), <frequentie dient geïnccludeerd te worden indien beschikbaar>**

Vertel uw arts of apotheker als u één van volgende bijwerkingen bemerkt:

Onbekend

- **Huiduitslag met blaren/puistjes die met etter gevuld zijn (acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem)**

Miconazole IV-formuleringen:

Als u één van volgende bijwerkingen ervaart, stop dan met de inname van [Productnaam] en neem onmiddellijk contact op met uw arts:

- **Gezwellen gelaat, tong of keel, moeite met slikken, galbulten en moeite met ademen (angio-oedeem, anafylactische reacties, <frequentie dient geïnccludeerd te worden indien beschikbaar>)**

- Een extreem intense allergische reactie met huiduitslag, gewoonlijk in de vorm van blaren of wondjes in de mondholte en ogen, en andere slijmvliezen zoals, bijvoorbeeld, genitalia (frequentie niet bekend)
- Ernstige uitgestrekte huidbeschadiging (het uiteengaan van opperhuid en oppervlakkige slijmvliezen) (toxische epidermale necrolyse, TEN, frequentie onbekend)

Vertel uw arts of apotheker als u één van volgende bijwerkingen bemerkt:

Onbekend

- Huiduitslag met blaren/puistjes die met etter gevuld zijn (acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem)

Bijlage III

Tijdstabel voor de implementatie van deze aanbeveling

Tijdstabel voor de implementatie van de overeenkomst

Goedkeuring van de CMDh overeenkomst:	CMDh vergadering juni 2015
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen behorend bij de overeenkomst naar de nationale bevoegde autoriteiten:	8 augustus 2015
Implementatie van de overeenkomst door de lidstaten (indiening van de variatie door de vergunninghouder):	7 oktober 2015

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for tilpasning av vilkårene for markedsføringstillatelsene

Vitenskapelige konklusjoner

Konklusjonen i utredningsrapporten fra PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, det europeiske legemiddelkontorets komité for legemiddelovervåking) etter gjennomgang av de periodiske sikkerhetsrapportene (Periodic Safety Update Reports, PSURs) for *mikonazol / hydrokortison*, *mikonazol nitrat / mikonazol nitrat*, *sinkoksid* er som følger::

Basert på informasjon fra litteratur på kryssensivitet mellom mikonazol og andre imidazolderivater, bør produktinformasjonens avsnitt 4.3 for alle preparater som inneholder mikonazol oppdateres ved å inkludere «overfølsomhet overfor andre imidazolderivater».

Publisert litteratur antydte at effektiviteten av prevensjonsmidler av lateks kan være redusert ved samtidig bruk av mikonazol i en gynekologisk legemiddelform. Som en konsekvens bør produktinformasjonen for mikonazol for alle gynekologisk legemiddelformer oppdateres med en advarsel angående samtidig bruk med prevensjonsmidler av lateks.

Bivirkningen akutt generalisert eksantemtøs pustulose (AGEP) bør inkluderes i produktinformasjonen til alle perorale og intravenøse preparater med mikonazol. Endringen er basert på resultatet av en kumulativ gjennomgang av alvorlige kutane bivirkninger og på ett rapportert tilfelle. Siden Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) allerede er listet for de orale legemiddelformene, og siden biotilgjengeligheten for de intravenøse er lik, bør disse bivirkningene også legges til produktinformasjonene for de intravenøse legemiddelformene.

Alvorlige hypersensitivitesreaksjoner, inkludert anafylaksi og angioødem, er rapportert ved behandling med mikonazol. Derfor bør det legges til en advarsel i produktinformasjonen for alle legemiddelformer.

I lys av de tilgjengelige dataene fant PRAC det nødvendig å endre produktinformasjonen på medisinske produkter som inneholder mikonazol / hydrokortison, mikonazol nitrat / mikonazol nitrat, sinkoksid.

CMDh er enig i de vitenskapelige konklusjonene som PRAC kom frem til.

Grunnlag for å anbefale tilpasning av vilkårene for markedsføringstillatelsene

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for mikonazol / hydrokortison, mikonazol nitrat / mikonazol nitrat, sinkoksid anser CMDh at balansen mellom nytte og risiko for legemidler som inneholder mikonazol / hydrokortison, mikonazol nitrat / mikonazol nitrat, sinkoksid, er positiv, men foreslår endringer av produktinformasjonen.

CMDh mener at markedsføringstillatelsene av produktene som er omfattet av denne periodiske sikkerhetsrapporten bør endres. I den grad at flere legemidler som inneholder mikonazol / hydrokortison, mikonazol nitrat / mikonazol nitrat, sinkoksid nå er godkjent i EU eller er gjenstand for fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU, anbefaler CMDh at slike markedsføringstillatelser blir oppdatert tilsvarende.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen til det nasjonalt godkjente legemidlet

Endringer som skal inkluderes i relevante avsnitt i preparatomtalen

- Pkt. 4.3

En kontraindikasjon bør endres for alle legemiddelformer:

Overfølsomhet overfor virkestoffet, **andre imidazolderivater** eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Pkt. 4.4

Følgende advarsel bør legges til:

Mikonazol, gynekologiske legemiddelformer:

Samtidig bruk av latekskondomer eller pessar og vaginale legemiddelformer mot infeksjon kan redusere effekten av prevensjonsmidlet av lateks. Derfor bør [produktnavn] ikke brukes samtidig med latekskondom eller pessar av lateks.

Mikonazol, dermatologiske legemiddelformer (inkluderer kombinasjonsprodukter):

Alvorlige overfølsomhetsreaksjoner, inkludert anafylaksi og angioødem, er rapportert ved behandling med mikonazol topikale legemiddelformer. Behandlingen bør seponeres dersom det oppstår en reaksjon som tilsier overfølsomhet eller irritasjon. [Produktnavn] skal ikke komme i kontakt med slimhinnene i øyet.

Orale legemiddelformuleringer (inkluderer sugetabletter), gynekologiske og intravenøse legemiddelformer:

Alvorlige hypersensitivitetsreaksjoner, inkludert anafylaksi og angioødem, er rapportert ved behandling med mikonazol. Behandlingen bør seponeres dersom det oppstår en reaksjon som tilsier overfølsomhet eller irritasjon.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkninger bør legges til under organklasser «Hud og underhudssykdommer» med ukjent frekvens:

Mikonazol orale legemiddelformer:

Akutt generalisert eksantematøs pustulose

Mikonazol intravenøse legemiddelformer:

Akutt generalisert eksantematøs pustulose

Stevens-Johnson syndrom

Toksisk epidermal nekrolyse

Endringer som skal inkluderes i relevante avsnitt i pakningsvedlegget

- Avsnitt 2

Bruk ikke [Produktnavn]:

Alle legemiddelformene:

dersom du er allergisk overfor virkestoffet, **andre lignende legemidler mot soppinfeksjoner** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler:

Mikonazol gynekologiske legemiddelformer:

[Produktnavn] bør ikke brukes samtidig med latekskondom eller pessar av lateks. Dette er fordi [Produktnavn] kan skade lateksprodukter slik at de ikke lenger virker slik de skal.

Mikonazol dermatologiske legemiddelformer (inkluderer kombinasjonsprodukter):

Unngå å få i øynene.

- Avsnitt 4

Mikonazol orale legemiddelformer:

Dersom du opplever en av følgende bivirkninger, slutt å ta [produktnavnet] og kontakt lege med en gang:

- **Hevelse i ansiktet, tunge eller hals; problemer med å svelge; utslett og problemer med å puste (angioødem, anafylaktisk reaksjon, <frekvens bør legges til dersom den er tilgjengelig>)**

Ta kontakt med lege eller apotek dersom du opplever en av følgende bivirkninger:

Ikke kjent

- **Utslett med kviser/blemmer med puss (akutt generalisert eksantematøs pustulose)**

Mikonazol intravenøse legemiddelformer:

Dersom du opplever en av følgende bivirkninger, slutt å ta [produktnavnet] og kontakt lege med en gang:

- **Hevelse i ansiktet, tunge eller hals; problemer med å svelge; utslett og problemer med å puste (angioødem, anafylaktisk reaksjon, <frekvens bør legges til dersom den er tilgjengelig>)**
- **En ekstrem allergisk reaksjon med hudutslett, forekommer vanligvis som blemmer eller sår i munnen, øynene og på andre slimhinner, som f.eks. genitaliene (frekvens ikke kjent).**

- **Alvorlig og omfattende skade i huden (hudoverflaten løsner fra underhuden) (toksisk epidermal nekrolyse, TEN, frekvens ikke kjent)**

Ta kontakt med lege eller apotek dersom du opplever en av følgende bivirkninger:

Ikke kjent

- **Utslett med kviser/blemmer med puss (akutt generalisert eksantemtøs pustulose)**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av avtalen

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møte i juni 2015
Oversettelse av vedleggene til avtalen oversendes til de nasjonale myndighetene:	8. august 2015
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	7. oktober 2015

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy do wprowadzenia zmian w warunkach dopuszczenia do obrotu

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę Raport oceniający komitetu PRAC dotyczący okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dla mikonazolu/hydrokortyzonu, azotanu mikonazolu/azotanu mikonazolu, tlenku cynku, wnioski naukowe są następujące:

Na podstawie danych literaturowych dotyczących nadwrażliwości krzyżowej między mikonazolem a innymi pochodnymi imidazolu, należy zaktualizować przeciwwskazania dotyczące nadwrażliwości na substancję czynną poprzez uwzględnienie innych pochodnych imidazolu w drukach informacyjnych wszystkich formułacji mikonazolu.

W publikacjach wskazywano, że skuteczność lateksowych środków antykoncepcyjnych może być osłabiona podczas jednoczesnego stosowania produktów ginekologicznych zawierających mikonazol; w rezultacie druki informacyjne takich produktów należy zaktualizować poprzez dodanie ostrzeżenia dotyczącego jednoczesnego stosowania lateksowych środków antykoncepcyjnych.

Na podstawie wyników skumulowanej oceny dotyczącej poważnych skórnych działań niepożądanych i opisów przypadku należy uwzględnić, w drukach informacyjnych doustnych i dożylnych postaci mikonazolu, ostrą uogólnioną osutkę krostkową (Acute Generalised Exanthematous Pustulosis -AGEP). Ponadto, skoro zespół Stevensa-Johnsona (Stevens-Johnson Syndrome - SJS) i toksyczna nekroliza naskórka (Toxic Epidermal Necrolysis - TEN) zostały już uwzględnione dla postaci doustnych, a biodostępność postaci dożylnych i doustnych jest podobna, to te niepożądane działania leku powinny również zostać dodane do druków informacyjnych postaci dożylnych.

Podczas leczenia mikonazolem zgłaszano ciężkie reakcje uczuleniowe, w tym anafilaksję i obrzęk naczynioruchowy. Z tego względu należy dodać ostrzeżenie w drukach informacyjnych wszystkich postaci.

Z tego względu, mając na uwadze dostępne dane dotyczące mikonazolu/hydrokortyzonu, azotanu mikonazolu/azotanu mikonazolu, tlenku cynku, PRAC uznał, że zmiany w drukach informacyjnych są uzasadnione.

CMDh zgadza się w wnioskami naukowymi przedstawionymi przez PRAC.

Uzasadnienie dla wprowadzenia zmiany w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących mikonazolu/hydrokortyzonu, azotanu mikonazolu/azotanu mikonazolu, tlenku cynku, CMDh jest zdania, że stosunek korzyści do ryzyka produktu(-ów) leczniczego(-ych) zawierającego(-ych) substancję(-e) aktywną(-e) mikonazol/hydrokortyzon, azotan mikonazolu/azotan mikonazolu, tlenek cynku jest pozytywny w przypadku wprowadzenia proponowanych zmian w drukach informacyjnych.

CMDh przyjmuje stanowisko, że warunki pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów objętych tą pojedynczą oceną PSUR powinny zostać zmienione. W zakresie, w jakim dodatkowe produkty lecznicze zawierające mikonazol/hydrokortyzon, azotan mikonazolu/azotan mikonazolu, tlenek cynku są obecnie dopuszczone do obrotu w UE lub podlegają przyszłym procedurom dopuszczenia do obrotu w UE, CMDh zaleca wprowadzenie odpowiednich zmian w warunkach tych pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Aneks II

**Zmiany w informacjach o produkcie dla produktów dopuszczonych do
obrotu w kraju**

Zmiany, które należy wprowadzić w odpowiednich punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego

- Punkt 4.3

Przeciwwskazania należy zmienić dla wszystkich postaci w następujący sposób:

*Nadwrażliwość na substancję(-e) czynną(e), **inne pochodne imidazolu** lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.*

- Punkt 4.4

Należy dodać następujące ostrzeżenia:

Postaci ginekologiczne mikonazolu:

Jednoczesne stosowanie lateksowych prezerwatyw lub diafragm z dopochwowymi postaciami przeciwinfekcyjnymi może zmniejszać skuteczność lateksowych środków antykoncepcyjnych. Z tego względu produktu [nazwa produktu] nie należy stosować jednocześnie z lateksową prezerwatywą lub lateksową diafragmą.

Postaci dermatologiczne mikonazolu (w tym produkty złożone):

Podczas stosowania miejscowo produktów zawierających mikonazol zgłaszano ciężkie reakcje uczuleniowe, w tym anafilaksję i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia reakcji sugerującej nadwrażliwość lub podrażnienie należy przerwać leczenie. Produkt [nazwa produktu] nie powinien mieć kontaktu ze śluzówką oczu.

Postaci doustne (w tym tabletki dopoliczkowe), ginekologiczne i dożylne:

Podczas leczenia produktami zawierającymi mikonazol zgłaszano ciężkie reakcje uczuleniowe, w tym anafilaksję i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia reakcji sugerującej nadwrażliwość lub podrażnienie należy przerwać leczenie.

- Punkt 4.8

Do Zaburzeń skóry i tkanki podskórnej występujących z nieznaną częstością należy dodać następujące działania niepożądane:

Postaci doustne mikonazolu:

Ostra uogólniona osutka krostkowa

Postaci mikonazolu IV:

Ostra uogólniona osutka krostkowa

Zespół Stevensa-Johnsona

Toksyczna nekroliza naskórka

Zmiany, które należy wprowadzić w odpowiednich rozdziałach Ulotki dla Pacjenta

- Punkt 2

Nie <przyjmować> <stosować> [nazwa produktu]:

Wszystkie postaci:

jeśli masz alergię na substancję czynną, inne podobne leki przeciwgrzybicze lub inne składniki tego leku (wymienione w rozdziale 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności:

Postaci ginekologiczne mikonazolu:

Produktu [nazwa produktu] nie należy stosować jednocześnie z lateksową prezerwatywą lub lateksową diafragmą. Wynika to z faktu, że produkt [nazwa produktu] może uszkodzić produkty lateksowe i uniemożliwić ich prawidłowe działanie.

Postaci dermatologiczne mikonazolu (w tym produkty złożone):

Unikać kontaktu z oczami.

- Punkt 4

Postaci doustne mikonazolu:

W przypadku wystąpienia którychkolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy przerwać przyjmowanie produktu [nazwa produktu] i natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- **Obrzęk twarzy, języka lub gardła; trudności w przełykaniu; pokrzywka i trudności w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne, <jeśli to możliwe, należy uwzględnić częstość występowania>).**

W przypadku zauważenia którychkolwiek z poniższych działań niepożądanych należy poinformować lekarza lub farmaceutę:

Częstość nieznana

- **Wysypka z krostami /pęcherzami wypełnionymi ropą (ostra uogólniona osutka krostkowa)**

Postaci mikonazolu IV:

W przypadku wystąpienia którychkolwiek z poniższych działań niepożądanych, należy przerwać przyjmowanie produktu [nazwa produktu] i natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- **Obrzęk twarzy, języka lub gardła; trudności w przełykaniu; pokrzywka i trudności w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktyczne, <jeśli to możliwe, należy uwzględnić częstość występowania>).**

- **Wyjątkowo silna reakcja alergiczna z wysypką skórą, na ogół w formie pęcherzy lub uszkodzenia, w jamie ustnej i oczach oraz na innych błonach śluzowych, na przykład genitaliów (częstość nieznana).**
- **Ciężkie rozległe uszkodzenia skóry (oddzielenie się naskórka i powierzchniowych błon śluzowych) (toksyczna nekroliza naskórka, ang. TEN, częstość nieznana)**

W przypadku zauważenia którychkolwiek z poniższych działań niepożądanych należy poinformować lekarza lub farmaceutę:

Częstość nieznana

- **Wysypka z krostami/pęcherzami wypełnionymi ropą (ostra uogólniona osutka krostkowa)**

Aneks III

Harmonogram wdrożenia tego stanowiska

Harmonogram wdrożenia tych uzgodnień

Przyjęcie stanowiska CMDh:	czerwiec 2015 spotkanie CMDh
Przekazanie organom krajowym tłumaczeń aneksów do decyzji:	08 sierpnia 2015 r.
Wdrożenie decyzji przez państwa członkowskie (przekazanie zmienionej wersji posiadaczowi pozwolenia na dopuszczenie do obrotu):	7 października 2015 r.

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos do CMDh para a alteração dos termos
das Autorizações de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Considerando o Relatório de Avaliação do PRAC relativo aos Relatórios Periódicos de Segurança (RMP) das substâncias ativas miconazol/hidrocortisona, miconazol, nitrato/miconazol, nitrato, óxido de zinco, as conclusões científicas são as seguintes:

Com base na informação da literatura científica relativa a reações de sensibilidade cruzada entre miconazol e outros derivados imidazólicos, a contraindicação de hipersensibilidade à substância ativa deve ser actualizada de modo a incluir outros derivados imidazólicos na informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm miconazol.

Uma publicação na literatura científica indicou que a eficácia de dispositivos contraceptivos à base de látex pode ser comprometida quando utilizados concomitantemente com medicamentos que contêm miconazol para aplicação ginecológica; consequentemente, a informação dos medicamentos que contêm miconazol para aplicação ginecológica deve ser actualizada com uma advertência relativa ao uso concomitante com agentes contraceptivos à base de látex.

A reacção adversa “Exantema pustuloso agudo e generalizado (EPAG)” deve ser incluída na informação dos medicamentos que contêm miconazol destinados para administração por via oral e intravenosa, com base na revisão cumulativa das reações adversas cutâneas graves e na notificação de um caso, respetivamente. Adicionalmente, dado que as reações adversas “Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) já se encontram referidas na informação dos medicamentos que contêm miconazol destinados para administração por via oral e a biodisponibilidade comparativamente à via intravenosa é similar, estas reações adversas devem ser igualmente incluídas na informação dos medicamentos destinados para administração por via intravenosa.

Têm sido reportadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia e angioedema, durante o tratamento com miconazol. Portanto, deve ser incluída uma advertência na informação do medicamento de todos os medicamentos.

Dado o exposto, tendo por base a informação disponível para miconazol/hidrocortisona, miconazol, nitrato/miconazol, nitrato, óxido de zinco, o PRAC considerou que estavam justificadas alterações à informação do medicamento.

O CMDh concorda com as conclusões científicas feitas pelo PRAC.

Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando as conclusões científicas para miconazol/hidrocortisona, miconazol, nitrato/miconazol, nitrato, óxido de zinco, o CMDh é da opinião que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm as substâncias ativas miconazol/hidrocortisona, miconazol, nitrato/miconazol, nitrato, óxido de zinco é favorável, sujeita às alterações propostas à informação do medicamento.

O CMDh adotou a posição que todas as Autorizações de Introdução no Mercado abrangidos no âmbito desta avaliação única de RPS devem ser alteradas.

O CMDh recomenda que esta posição seja aplicável aos medicamentos que contêm miconazol/hidrocortisona, miconazol, nitrato/miconazol, nitrato, óxido de zinco atualmente autorizados na EU ou a medicamentos que sejam sujeitos a uma futura autorização na EU.

Anexo II

Alterações às secções relevantes da informação do medicamento

Alterações a incluir nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento

- Secção 4.3

Esta contraindicação deve ser alterada a ser a seguinte, para todos os medicamentos:

*Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s), **outros derivados imidazólicos** ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1*

- Secção 4.4

As seguintes advertências devem ser adicionadas com a seguinte redação:

Medicamentos que contêm miconazol para aplicação ginecológica:

O uso concomitante de preservativos ou diafragmas à base de látex com medicamentos anti-infecciosos para uso vaginal pode diminuir a eficácia dos agentes contraceptivos à base de látex. Portanto, [Nome do medicamento] não deve ser utilizado concomitantemente com preservativos de látex ou diafragmas de látex.

Medicamentos que contêm miconazol para aplicação dermatológica (incluindo medicamentos contendo associações):

Têm sido reportadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia e angioedema, durante o tratamento com medicamentos para uso tópico de miconazol. O tratamento deve ser descontinuado se ocorrer uma reacção que possa sugerir hipersensibilidade ou irritação. [Nome do medicamento] não deve entrar em contacto com a mucosa dos olhos.

Medicamentos para administração por via oral (incluindo comprimidos bucais), via intravenosa e para aplicação ginecológica:

Têm sido reportadas reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia e angioedema, durante o tratamento com medicamentos que contêm miconazol. O tratamento deve ser descontinuado se ocorrer uma reacção que possa sugerir hipersensibilidade ou irritação.

- Secção 4.8

As seguintes reações adversas devem ser adicionadas na Classe de sistemas de órgãos - Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos, com frequência desconhecida:

Medicamentos que contêm miconazol para administração por via oral :

Exantema pustuloso agudo e generalizado

Medicamentos que contêm miconazol para administração por via intravenosa:

Exantema pustuloso agudo e generalizado

Síndrome de Stevens-Johnson

Necrólise Epidérmica Tóxica

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo

- Secção 2

Não <tome> <utilize> [Nome do medicamento]:

Todos os medicamentos:

se tem alergia (hipersensibilidade) ao miconazol, a outros medicamentos antifúngicos similares, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções:

Medicamentos que contêm miconazol para aplicação ginecológica:

[Nome do medicamento] não deve ser utilizado concomitantemente com preservativos de látex ou diafragmas de látex. Isto porque [Nome do medicamento] pode danificar os produtos à base de látex e impedir que funcionem corretamente.

Medicamentos que contêm miconazol para aplicação dermatológica (incluindo medicamentos com associações):

Evitar o contacto com os olhos.

- Secção 4

Medicamentos que contêm miconazol para administração por via oral:

Se tiver quaisquer dos seguintes efeitos secundários, pare de usar [Nome do medicamento] e contacte o seu médico de imediato:

- **Inchaço da face, língua ou garganta; dificuldade em engolir; urticária e dificuldades em respirar (angioedema, reações anafiláticas, <a frequência deve ser incluída se disponível>).**

Informe o seu médico ou farmacêutico se tiver quaisquer dos seguintes efeitos adversos:

Desconhecida

- **Erupção da pele com borbulhas/bolhas com pus (exantema pustuloso agudo e generalizado)**

Medicamentos que contêm miconazol para administração por via intravenosa:

Se tiver quaisquer dos seguintes efeitos secundários, pare de usar [Nome do medicamento] e contacte o seu médico de imediato:

- **Inchaço da face, língua ou garganta; dificuldade em engolir; urticária e dificuldades em respirar (angioedema, reações anafiláticas, <a frequência deve ser incluída se disponível>).**
- **Uma reação alérgica extremamente intensa com erupções da pele, normalmente sob a forma de bolhas ou feridas na cavidade oral e olhos, e noutras membranas mucosas, como por exemplo, órgãos genitais (frequência desconhecida)**
- **Dano grave e extenso da pele (separação da epiderme da membranas mucosas superficiais) (Necrólise Epidérmica Tóxica, NET, frequência desconhecida)**

Informe o seu médico ou farmacêutico se tiver quaisquer dos seguintes efeitos adversos:

Desconhecida

- **Erupção da pele com borbulhas/bolhas com pus (exantema pustuloso agudo e generalizado)**

Anexo III

Calendário para a implementação do acordo

Calendário para a implementação do acordo

Adoção do acordo do CMDh:	Reunião do CMDh de junho de 2015
Transmissão às autoridades nacionais competentes das traduções dos anexos do acordo:	8 de agosto de 2015
Implementação do acordo pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	7 de outubro de 2015

Anexa I

Concluziile științifice și motivele CMDh pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață

Concluzii științifice

Luând în considerare raportul de evaluare al PRAC privind RPAS pentru miconazol/ hidroclotizon, miconazol nitrat/ miconazol nitrat, oxid de zinc, concluziile științifice sunt următoarele:

Pe baza informațiilor din literatura de specialitate despre sensibilitatea încrucișată dintre miconazol și alți derivați ai imidazolului, contraindicația vizând hipersensibilitatea la substanța activă trebuie actualizată pentru a include alți derivați ai imidazolului în informațiile referitoare la produs pentru toate formele farmaceutice ale miconazolului.

O publicație din literatura de specialitate a indicat faptul că eficacitatea dispozitivelor contraceptive din latex poate fi afectată de utilizarea concomitentă a formelor farmaceutice ginecologice ale miconazolului; în consecință, informațiile referitoare la produs pentru formele farmaceutice ginecologice ale miconazolului trebuie actualizate cu o avertizare despre utilizarea concomitentă a agenților contraceptivi care conțin latex.

În informațiile referitoare la produs trebuie inclusă reacția adversă de pustuloză exantematoasă acută generalizată (PEAG) pentru formele farmaceutice orale și intravenoase ale miconazolului, pe baza rezultatelor unei analize cumulative asupra reacțiilor adverse cutanate severe și a unui raport de caz, respectiv. În plus, având în vedere că sindromul Stevens-Johnson (SJS) și necroliza epidermică toxică (NET) sunt deja amintite în cazul formelor farmaceutice orale, iar biodisponibilitatea în cazul formelor intravenoase este similară, aceste reacții adverse ale medicamentului trebuie, de asemenea, incluse în informațiile referitoare la produs pentru forma farmaceutică intravenoasă.

În timpul tratamentului cu miconazol au fost raportate reacții de hipersensibilitate severe, inclusiv anafilaxie și angioedeme. Prin urmare, trebuie inclusă o atenționare în cadrul informațiilor referitoare la produs pentru toate formele farmaceutice.

În consecință, având în vedere datele disponibile cu privire la miconazol/ hidroclotizon, miconazol nitrat/ miconazol nitrat, oxid de zinc, PRAC a considerat că modificările informațiilor referitoare la produs sunt justificate.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru recomandarea modificării condițiilor autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru miconazol/ hidroclotizon, miconazol nitrat/ miconazol nitrat, oxid de zinc, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin substanța/substanțele activă/active miconazol/ hidroclotizon, miconazol nitrat/ miconazol nitrat, oxid de zinc este favorabil sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificate autorizațiile de introducere pe piață pentru produsele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin miconazol/ hidroclotizon, miconazol nitrat/ miconazol nitrat, oxid de zinc sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de introducere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări ale informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele
autorizate prin procedura națională**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.3

O contraindicație trebuie revizuită după cum urmează, pentru toate formele farmaceutice:

*Hipersensibilitatea la substanța/substanțele activă/active, **alți derivați ai imidazolului** sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.*

- Punctul 4.4

Trebuie adăugate atenționări, după cum urmează:

Forme farmaceutice ginecologice ale miconazolului:

Utilizarea concomitentă a prezervativelor sau diafragmelor din latex cu preparate vaginale anti-infecțioase poate diminua eficacitatea agenților contraceptivi din latex. În consecință, [denumirea produsului] nu trebuie utilizat concomitent cu prezervative din latex sau diafragmă din latex.

Forme farmaceutice dermatologice ale miconazolului (inclusiv produsele combinate):

În timpul tratamentului cu forme farmaceutice topice ale miconazolului au fost raportate reacții de hipersensibilitate severe, inclusiv anafilaxie și angioedeme. În cazul în care apare o reacție care poate sugera hipersensibilitate sau iritație, tratamentul trebuie întrerupt. [Denumirea produsului] nu trebuie să intre în contact cu mucoasa oculară.

Forme farmaceutice orale (inclusiv comprimate bucale), ginecologice și intravenoase:

În timpul tratamentului cu formele farmaceutice ale miconazolului au fost raportate reacții de hipersensibilitate severe, inclusiv anafilaxie și angioedeme. În cazul în care apare o reacție care poate sugera hipersensibilitate sau iritație, tratamentul trebuie întrerupt.

- Punctul 4.8

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate în cadrul Clasificării pe aparate, sisteme și organe (ASO) la „Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat” cu frecvență necunoscută:

Forme farmaceutice orale ale miconazolului:

Pustuloză exantematoasă acută generalizată

Forme farmaceutice intravenoase ale miconazolului:

Pustuloză exantematoasă acută generalizată

Sindrom Stevens-Johnson

Necroliză epidermică toxică

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din prospect

- Punctul 2

Nu <luați> <utilizați> [denumirea produsului]:

Toate formele farmaceutice:

dacă sunteți alergic la substanța activă, **alte medicamente antifungice similare** sau oricare dintre celelalte ingrediente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).

Atenționări și precauții:

Forme farmaceutice ginecologice ale miconazolului:

[Denumirea produsului] nu trebuie utilizat concomitent cu prezervative din latex sau diafragmă din latex. Aceasta din cauză că [denumirea produsului] poate deteriora produsele din latex și împiedica funcționarea corespunzătoare a acestora.

Forme farmaceutice dermatologice ale miconazolului (inclusiv produsele combinate):

A se evita contactul cu ochii.

- Punctul 4

Forme farmaceutice orale ale miconazolului:

Dacă prezentați oricare din următoarele efecte secundare, întrerupeți administrarea [denumirea produsului] și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:

- **Umflarea fetei, a limbii sau a gâtului; dificultate la înghițire; urticarie și dificultăți de respirație (angioedeme, reacții anafilactice, <de inclus frecvența, dacă există date disponibile>).**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele efecte secundare:

Necunoscute

- **Eruptii cu bășici/ pustule pline cu puroi (pustuloză exantematoasă acută generalizată)**

Forme farmaceutice intravenoase ale miconazolului:

Dacă prezentați oricare din următoarele efecte secundare, întrerupeți administrarea [denumirea produsului] și adresați-vă imediat medicului dumneavoastră:

- **Umflarea fetei, a limbii sau a gâtului; dificultate la înghițire; urticarie și dificultăți de respirație (angioedeme, reacții anafilactice, <de inclus frecvența, dacă există date disponibile>).**

- **O reacție alergică extrem de intensă cu erupții pe piele, de obicei sub formă de pustule sau inflamații la nivelul cavității bucale și al ochilor, precum și al altor membrane mucoase, cum ar fi zona genitală (frecventă necunoscută).**
- **Leziuni cutanate severe pe suprafețe mari (separarea epidermei și a membranelor mucoase superficiale) (necroliza epidermică toxică, NET, frecventă necunoscută)**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele efecte secundare:

Necunoscute

- **Erupții cu bășici/ pustule pline cu puroi (pustuloză exantematoasă acută generalizată)**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acordului

Adoptarea acordului CMDh:	Reuniunea CMDh din iunie 2015
Transmiterea traducerilor anexelor la acord către autoritățile naționale competente:	8 august 2015
Punerea în aplicare a acordului de către statele membre (depunerea modificării de către titularul autorizației de punere pe piață):	7 octombrie 2015

Príloha I

Vedecké závery CMDh a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre posúdenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre mikonazol/hydrokortizón, mikonazol nitrát/mikonazol nitrát, oxid zinočnatý sú vedecké závery nasledovné:

Na základe informácií z literatúry o skríženej citlivosti mikonazolu a iných imidazolových derivátov má byť kontraindikácia v súvislosti s precitlivenosťou na liečivo aktualizovaná tak, aby zahŕňala iné imidazolové deriváty v informáciách o lieku pre všetky liekové formy mikonazolu.

Publikovaná literatúra naznačuje, že účinnosť latexových antikoncepčných pomôcok môže byť znížená súbežným používaním mikonazolových gynekologických liekových foriem; informácie o lieku pre mikonazolové gynekologické liekové formy sa preto majú aktualizovať o upozornenie na súbežné používanie latexovej antikoncepcie.

Na základe výsledkov kumulatívneho preskúmania závažných kožných nežiaducich reakcií má byť v informáciách o lieku pre mikonazolové perorálne a intravenózne formy uvedená ako nežiaduca reakcia na liek akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Keďže Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) už sú uvedené v perorálnych formách a biologická dostupnosť intravenózne formy je podobná, v informáciách o lieku pre intravenóznou formu majú byť uvedené aj tieto nežiaduce reakcie na liek.

Počas liečby mikonazolom boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie a angioedému. V informáciách o lieku pre všetky formy má byť preto uvedené upozornenie.

Z tohto dôvodu vzhľadom na dostupné údaje týkajúce sa mikonazolu/hydrokortizónu, mikonazoliumnitrát/mikonazoliumnitrát, oxidu zinočnatého, PRAC usúdil, že zmeny v informáciách o lieku sú opodstatnené.

KCMDh súhlasí s vedeckými závermi výboru PRAC.

Dôvody, na základe ktorých sa odporúča zmena podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre mikonazol/hydrokortizón, mikonazol nitrát/mikonazol nitrát, oxid zinočnatý, je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich liečivo mikonazol/hydrokortizón, mikonazol nitrát/mikonazol nitrát, oxid zinočnatý je priaznivý za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutia o registrácii liekov, na ktoré sa vzťahuje hodnotenie v tejto správe PSUR, sa majú zmeniť. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii pre lieky obsahujúce mikonazol/hydrokortizón, mikonazol nitrát/mikonazol nitrát, oxid zinočnatý, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrované lieky

V príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku majú byť zahrnuté tieto zmeny a doplnenia

- Časť 4.3

Kontraindikácia pre všetky formy má byť upravená takto:

*Precitlivenosť na liečivo (liečivá), **na iné imidazolové deriváty** alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.*

- Časť 4.4

Majú byť pridané tieto upozornenia:

Mikonazolové liekové gynekologické formy:

Súbežné používanie latexových kondómov alebo pesarov s vaginálnymi protiinfekčnými prípravkami môže znížiť účinnosť latexovej antikoncepcie. [Názov lieku] sa preto nemá používať súbežne s latexovým kondómom alebo latexovým pesarom.

Mikonazolové dermatologické liekové formy (vrátane kombinovaných liekov):

Počas liečby mikonazolovými topickými formami boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie a angioedému. Ak by sa vyskytla reakcia naznačujúca precitlivenosť alebo podráždenie, liečba sa má zastaviť. [Názov lieku] nesmie prísť do styku s očnou sliznicou.

Perorálne formy (vrátane bukálnych tabliet), gynekologické a intravenózne liekové formy:

Počas liečby mikonazolovými liekovými formami boli hlásené závažné reakcie z precitlivenosti vrátane anafylaxie a angioedému. Ak by sa vyskytla reakcia naznačujúca precitlivenosť alebo podráždenie, liečba sa má zastaviť.

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov Poruchy kože a podkožného tkaniva s neznámou frekvenciou sa majú pridať tieto nežiaduce reakcie:

Mikonazolové perorálne formy:

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

Mikonazolové intravenózne formy:

Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza

Stevensov-Johnsonov syndróm

Toxická epidermálna nekrolýza

V príslušných častiach písomnej informácie pre používateľa majú byť zahrnuté tieto zmeny a doplnenia

- Časť 2

<Neužívajte> <Nepoužívajte> <názov lieku>:

Všetky formy:

ak ste alergický na liečivo, **na iné podobné protiplesňové lieky** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia:

Mikonazolové gynekologické formy:

[Názov lieku] sa nemá používať súbežne s latexovým kondómom alebo latexovým pesarom. Dôvodom je, že [názov lieku] môže poškodiť latexové výrobky, ktorých účinnosť je potom znížená.

Mikonazolové dermatologické formy (vrátane kombinovaných výrobkov):

Vyhýbajte sa kontaktu s očami.

- Časť 4

Mikonazolové perorálne formy:

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte užívať [názov lieku] a ihneď vyhľadajte lekára:

- **Opuch tváre, jazyka alebo hrdla; problémy pri prehĺtaní; žihľavka a problémy s dýchaním (angioedém, anafylaktické reakcie, <ak je frekvencia k dispozícii, má sa uviesť>).**

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, ihneď to oznámte lekárovi alebo lekárnikovi:

Neznáme

- **Vyrážka s pupencami/pl'uzgiermi naplnenými hnisom (akútna generalizovaná exantematózna pustulóza)**

Mikonazolové intravenózne formy:

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, prestaňte užívať [názov lieku] a ihneď vyhľadajte lekára:

- **Opuch tváre, jazyka alebo hrdla; problémy pri prehĺtaní; žihľavka a problémy s dýchaním (angioedém, anafylaktické reakcie, <ak je frekvencia k dispozícii, má sa uviesť>).**

- **Extrémne intenzívna alergická reakcia s kožnými vyrážkami, často vo forme pl'uzgierov alebo vredov v ústnej dutine a očiach a na ďalších slizniciach, napríklad na genitáliách (s neznámou frekvenciou).**
- **Závažné rozsiahle poškodenie kože (oddel'ovanie pokožky a povrchových slizníc) (toxická epidermálna nekrolýza, TEN, s neznámou frekvenciou)**

Ak spozorujete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, ihneď to oznámte lekárovi alebo lekárnikovi:

Neznáme

- **Vyrážka s pupencami/pl'uzgiermi naplnenými hnisom (akútna generalizovaná exantematózna pustulóza)**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie dohody

Prijatie dohody koordinačnou skupinou CMDh:	Na zasadnutí koordinačnej skupiny CMDh v júni 2015
Zaslanie prekladov príloh k dohode príslušným vnútroštátnym orgánom:	8. augusta 2015
Vykonanie dohody členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	7. októbra 2015

Priloga I

**Znanstveni zaključki skupine CMDh in podlaga za spremembo pogojev
dovoljenj za promet z zdravilom**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za mikonazol/hidrokortizon, mikonazolijev nitrat/mikonazolijev nitrat, cinkov oksid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Na podlagi podatkov iz literature o navzkrižni občutljivosti med mikonazolom in drugimi derivati imidazola mora kontraindikacija o preobčutljivosti na zdravilno učinkovino biti posodobljena za vključitev drugih derivatov imidazola v informacije o zdravilu za vse formulacije mikonazola.

Objava v literaturi navaja, da je učinkovitost kontracepcijskih pripomočkov iz lateksa lahko oslABLJena zaradi sočasne uporabe ginekoloških formulacij mikonazola; posledično je treba informacije o izdelku za ginekološke formulacije mikonazola posodobiti z opozorilom o sočasni uporabi s kontracepcijskimi sredstvi iz lateksa.

Neželeni učinek zdravila akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP) je treba vključiti v informacije o zdravilu za peroralne in intravenske formulacije mikonazola na podlagi rezultatov celovitega pregleda o hudih kožnih neželenih učinkih oz. na podlagi poročanja o primerih. Ker sta Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) že označena za peroralne formulacije, biološka razpoložljivost za intravensko formulacijo pa je podobna, je te neželene učinke treba vključiti tudi v informacije o zdravilu za intravensko formulacijo.

Med zdravljenjem z mikonazolom so poročali o hudih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilakso in angioedemom. Zato je treba opozorilo vključiti v informacije o zdravilu za vse formulacije.

Odbor PRAC je zato ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov o mikonazolu/hidrokortizonu, mikonazolijevem nitratu/mikonazolijevem nitratu, cinkovem oksidu menil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu.

Skupina CMDh se je strinjala z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za priporočilo spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za mikonazol/hidrokortizon, mikonazolijev nitrat/mikonazolijev nitrat, cinkov oksid skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil, ki vsebujejo učinkovine mikonazol/hidrokortizon, mikonazolijev nitrat/mikonazolijev nitrat, cinkov oksid, ugodno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo mikonazol/hidrokortizon, mikonazolijev nitrat/mikonazolijev nitrat, cinkov oksid, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje za
promet po nacionalnem postopku**

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila

- Poglavje 4.3

Kontraindikacijo bi bilo treba spremeniti za vse formulacije, kot sledi:

*Preobčutljivost na zdravilne učinkovine, **druge derivate imidazola** ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.*

- Poglavje 4.4

Treba je dodati naslednja opozorila:

Ginekološke formulacije mikonazola:

Sočasna uporaba kondoma ali diafragme iz lateksa z vaginalnimi antiinfektivnimi pripravki lahko zmanjša učinkovitost kontracepcijskih sredstev iz lateksa. Zato se [ime zdravila] ne sme uporabljati sočasno s kondomom ali diafragmo iz lateksa.

Dermatološke formulacije mikonazola (vključno s kombiniranimi zdravili):

Poročali so o hudih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilakso in angioedemom, med zdravljenjem s topičnimi formulacijami mikonazola. Če se pojavi reakcija, ki kaže na preobčutljivost ali draženje, je treba zdravljenje prekiniti. [Ime zdravila] ne sme priti v stik s sluznico oči.

Peroralne formulacije (vključno z bukalnimi tabletami), ginekološke in IV formulacije:

Poročali so o hudih preobčutljivostnih reakcijah, vključno z anafilakso in angioedemom, med zdravljenjem s formulacijami mikonazola. Če se pojavi reakcija, ki kaže na preobčutljivost ali draženje, je treba zdravljenje prekiniti.

- Poglavje 4.8

Organskemu sistemu „Bolezni kože in podkožja“ je treba dodati naslednje neželene učinke z neznano pogostnostjo:

Peroralne formulacije mikonazola:

akutna generalizirana eksantemska pustuloza

IV formulacije mikonazola:

akutna generalizirana eksantemska pustuloza

Stevens-Johnsonov sindrom

toksična epidermalna nekroliza

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja navodila za uporabo

- Poglavje 2

Ne <jemljite> <uporablajte> [ime zdravila]:

Vse formulacije:

če ste alergični na zdravilno učinkovino, **druga podobna protiglivična zdravila** ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi:

Ginekološke formulacije mikonazola:

[Ime zdravila] se ne sme uporabljati sočasno s kondomom ali diafragmo iz lateksa. To je zato, ker lahko [ime zdravila] poškoduje izdelke iz lateksa in jim prepreči, da bi delovali pravilno.

Dermatološke formulacije mikonazola (vključno s kombiniranimi zdravili):

Preprečite stik z očmi.

- Poglavje 4

Peroralne formulacije mikonazola:

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo [ime zdravila] in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom:

- **Otekanje obraza, jezika ali grla; težave pri požiranju; koprivnica in težave z dihanjem (angioedem, anafilaktične reakcije, <treba je vključiti pogostnost, če je na voljo>).**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

neznano

- **Izpuščaj z mozolji/mehurji, napolnjenimi z gnojem (akutna generalizirana eksantemska pustuloza)**

IV formulacije mikonazola:

Če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov, prenehajte jemati zdravilo [ime zdravila] in se takoj posvetujte s svojim zdravnikom:

- **Otekanje obraza, jezika ali grla; težave pri požiranju; koprivnica in težave z dihanjem (angioedem, anafilaktične reakcije, <treba je vključiti pogostnost, če je na voljo>).**
- **Izjemno intenzivna alergijska reakcija s kožnimi izpuščaji, običajno v obliki mehurjev ali razjed, v ustni votlini in očeh in drugih sluznicah kot na primer na spolovilih (pogostnost ni znana).**

- **Hude in obsežne poškodba kože (ločitev pokožnice in površinskih sluznic) (toksična epidermalna nekroliza, TEN, pogostnost ni znana)**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če opazite katerega od naslednjih neželenih učinkov:

neznano

- **Izpuščaj z mozolji/mehurji, napolnjenimi z gnojem (akutna generalizirana eksantemska pustuloza)**

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev odločitve

Odločitev skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh junija 2015
Posredovanje prevodov prilog k odločitvi pristojnim nacionalnim organom:	8. avgust 2015
Uveljavitev s strani držav članic (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	7. oktober 2015

Bilaga I

**CMDh Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för
godkännanden för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Efter att ha beaktat utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) om de periodiska säkerhetsrapporterna för mikonazol/hydrokortison, mikonazolnitrat/mikonazolnitrat, zinkoxid, dras följande vetenskapliga slutsatser:

Baserat på information från litteratur om korskänslighet mellan mikonazol och andra imidazolderivat bör kontraindikationen för överkänslighet mot den aktiva substansen uppdateras till att omfatta andra imidazolderivat i produktinformationen för alla beredningsformer av mikonazol.

En litteraturpublikation visade att effektiviteten hos preventivmedel av latex kan försämrats av samtidig användning av gynekologiska beredningsformer av mikonazol; som en konsekvens bör produktinformationen för gynekologiska beredningsformer av mikonazol uppdateras med en varning angående samtidig användning av preventivmedel av latex.

Biverkningen Akut generaliserad exantematös pustulos (AGEP) bör inkluderas i produktinformationen för orala och intravenösa beredningsformer av mikonazol baserat på resultaten från en kumulativ granskningsrapport om allvarliga hudbiverkningar samt en fallrapport. Eftersom Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) redan är inkluderade för de orala beredningsformerna och biotillgängligheten för den intravenösa beredningsformen är liknande, bör dessa biverkningar också ingå i produktinformationen för den intravenösa beredningsformen.

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi och angioödem, har rapporterats vid behandling med mikonazol. Därför bör en varning ingå i produktinformationen för alla beredningsformer.

Mot bakgrund av de tillgängliga uppgifterna vad gäller mikonazol/hydrokortison, mikonazolnitrat/mikonazolnitrat, zinkoxid, ansåg PRAC därför att ändringar i produktinformationen var berättigade.

CMDh instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl till att rekommendera ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

På grundval av de vetenskapliga slutsatserna för mikonazol/hydrokortison, mikonazolnitrat/mikonazolnitrat, zinkoxid, anser CMDh att nytta/risk-förhållandet för läkemedel innehållande de aktiva substanserna mikonazol/hydrokortison, mikonazolnitrat/ mikonazolnitrat, zinkoxid är gynnsamt förutsatt att de föreslagna ändringarna i produktinformationen genomförs.

CMDh anser att godkännanden för försäljning av produkter i tillämpningsområdet för denna enda PSUR-bedömning (periodisk säkerhetsrapport) bör ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller mikonazol/hydrokortison, mikonazolnitrat/ mikonazolnitrat, zinkoxid för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU rekommenderar CMDh att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen för nationellt godkända läkemedel

Ändringar som ska inkluderas i de relevanta avsnitten av produktresumén

- Avsnitt 4.3

En kontraindikation ska revideras enligt följande för alla beredningsformer:

Överkänslighet mot den (de) aktiva substansen (substanserna), **mot andra imidazolderivat** eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Avsnitt 4.4

Följande varningar ska läggas till:

Gynekologiska beredningsformer av mikonazol:

Samtidig användning av latexkondomer eller pessar med vaginala preparat mot infektioner kan minska effektiviteten hos preventivmedel av latex. Därför ska [läkemedlets namn] inte användas tillsammans med latexkondomer eller latexpessar.

Dermatologiska beredningsformer av mikonazol (inklusive kombinationsprodukter):

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi och angioödem, har rapporterats under behandling med topikala beredningsformer av mikonazol. Om tecken på överkänslighet eller irritation uppkommer bör behandlingen avbrytas. [Läkemedlets namn] får inte komma i kontakt med ögonens slemhinna.

Orala beredningsformer (inklusive buckaltabletter), gynekologiska och IV-beredningsformer:

Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi och angioödem, har rapporterats under behandling med beredningar av mikonazol. Om tecken på överkänslighet eller irritation uppkommer bör behandlingen avbrytas.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under SOC Hud och subkutan vävnad med frekvensen ingen känd frekvens:

Orala beredningsformer av mikonazol:

Akut generaliserad exantematös pustulos

IV-beredningsformer av mikonazol:

Akut generaliserad exantematös pustulos

Stevens-Johnsons syndrom

Toxisk epidermal nekrolys

Ändringar som ska inkluderas i de relevanta avsnitten av bipacksedeln

- Avsnitt 2

<Ta> <Använd> inte [Läkemedlets namn]:

Alla beredningsformer:

om du är allergisk mot den aktiva substansen, **mot andra liknande svampdödande läkemedel** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Gynekologiska beredningsformer av mikonazol:

[Läkemedlets namn] ska inte användas tillsammans med latexkondomer eller latexpessar eftersom [läkemedlets namn] kan skada latexprodukterna så att de slutar fungera som de ska.

Dermatologiska beredningsformer av mikonazol (inklusive kombinationsprodukter):

Undvik kontakt med ögonen.

- Avsnitt 4

Orala beredningsformer av mikonazol:

Sluta att ta [läkemedlets namn] och kontakta omedelbart läkare om du får någon av följande biverkningar:

- **Svullnad av ansikte, tunga eller svalg; svårigheter att svälja; nässelutslag och andningssvårigheter (angioödem, anafylaktisk reaktion, <frekvens ska inkluderas om tillgänglig>).**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du får någon av följande biverkningar:

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- **Utslag med varfyllda blemmor eller blåsor (akut generaliserad exantematös pustulos)**

IV- beredningsformer av mikonazol:

Sluta att ta [läkemedlets namn] och kontakta omedelbart läkare om du får någon av följande biverkningar:

- **Svullnad av ansikte, tunga eller svalg; svårigheter att svälja; nässelutslag och andningssvårigheter (angioödem, anafylaktisk reaktion, <frekvens ska inkluderas om tillgänglig>).**

- En extremt kraftig allergisk reaktion med hudutslag, vanligen i form av blåsor eller sår i munhåla och ögon, samt i andra slemhinnor som till exempel i könsorganen (Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare))
- Allvarlig utbredd hudskada (hudavlossning av överhuden och ytliga slemhinnor) (toxisk epidermal nekrolys, TEN, har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare))

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du får någon av följande biverkningar:

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- Utslag med varfyllda blemmor eller blåsor (akut generaliserad exantematös pustulos)

Bilaga III

Tidtabell för genomförandet av yttrandet

Tidtabell för genomförandet av överenskommelsen

Antagande av CMDh:s överenskommelse:	CMDh-mötet i juni 2015
Överföring till nationella behöriga myndigheter av översättningarna av överenskommelsens bilagor:	8 augusti 2015
Medlemsstaternas genomförande av överenskommelsen (inlämning av ändringen av innehavaren av godkännande för försäljning):	7 oktober 2015