

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

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

Paikallisesti käytettävät valmisteet (dermatologiset ja gynekologiset valmisteet):

PRAC katsoo, että verenvuototapahtumien ja varfariinin ja mikonatsolin, hydrokortisonin/mikonatsolinitraatin, mikonatsolinitraatin/sinkkioksidin (paikallisesti käytettävät valmisteet) välisen lääkeaineiden yhteisvaikutuksen syy-seuraussuhde on ainakin kohtalaisen mahdollinen. Se perustaa arvionsa kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saatuihin tietoihin verenvuototapahtumista, joita on raportoitu mikonatsolin (dermatologiset ja gynekologiset valmisteet) ja varfariinin samanaikaisen käytön yhteydessä, mukaan luettuna muutama tapaus, joissa on raportoitu hoidon aloittamisen ja haittavaikutuksen välisestä ajallisesti läheisestä suhteesta, haittavaikutuksen häviämisestä keskeytettäessä hoito (positive dechallenge) ja/tai sen palaamisesta hoidon uudelleen aloittamisen jälkeen (positive rechallenge), sekä ottaen huomioon todennäköisen farmakokineettisen yhteisvaikutuksen. PRAC katsoi, että mikonatsolia, hydrokortisonia/mikonatsolinitraattia ja mikonatsolinitraattia/sinkkioksidia sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tätä vastaavasti.

Suun kautta otettavat lääke muodot:

PRAC katsoo, että mikonatsolin (suun kautta otettavat valmisteet) ja lääkkeen aiheuttaman äkillisesti alkaneen toistopunoittuman välinen syy-seuraussuhde on ainakin kohtalaisen mahdollinen. Se perustaa arvionsa lääkkeen aiheuttamaa äkillisesti alkanutta toistopunoittumaa koskeviin tietoihin, jotka ovat peräisin kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista ja joissa on raportoitu hoidon aloittamisen ja haittavaikutuksen välisestä ajallisesti läheisestä suhteesta, haittavaikutuksen häviämisestä keskeytettäessä hoito (positive dechallenge), sen palaamisesta hoidon uudelleen aloittamisen jälkeen (positive rechallenge) ja positiivisesta tuloksesta altistuskokeessa. PRAC katsoi, että mikonatsolia, hydrokortisonia/mikonatsolinitraattia ja mikonatsolinitraattia/sinkkioksidia (suun kautta otettavat lääke muodot) sisältävien lääkevalmisteiden valmistetietoja on muutettava tätä vastaavasti.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) arvioi PRAC:n suosituksen ja on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä yleisistä johtopäätöksistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Mikonatsolia, hydrokortisonia/mikonatsolinitraattia ja mikonatsolinitraattia/sinkkioksidia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että mikonatsolia, hydrokortisonia/mikonatsolinitraattia ja mikonatsolinitraattia/sinkkioksidia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Paikallisesti käytettävät valmisteet (dermatologiset ja gynekologiset valmisteet):

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on **alleiviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

Valmisteyhteenvedo

- **Kohta 4.4**

Lisätään seuraava varoitus:

Mikonatsolin tiedetään systeemisesti annosteltuna estävän CYP3A4/2C9:ää, mikä voi johtaa varfariinin tai muiden K-vitamiiniantagonistien pidentyneisiin vaikutuksiin. Vaikka systeeminen imeytyminen on vähäistä paikallisesti käytettävien valmisteiden yhteydessä, <valmisteen nimi> ja varfariinin tai muiden K-vitamiiniantagonistien samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta, ja antikoagulanttivaikutusta tulee seurata huolellisesti ja se on titrattava. Potilaille on kerrottava verenvuototapahtumien oireista ja jos oireita ilmenee, kehoitettava välittömästi lopettamaan mikonatsolihoito ja hakeutumaan lääkärin hoitoon (ks. kohta 4.5).

- **Kohta 4.5**

Jos paikallisesti käytettävien valmisteiden (dermatologiset ja gynekologiset valmisteet) valmistetietojen kohdassa 4.5 ei ole merkintää lääkeaineiden välisestä yhteisvaikutuksesta varfariinin tai muiden K-vitamiiniantagonistien kanssa, kohtaan on lisättävä seuraava yhteisvaikutus:

Systeemisesti annetun mikonatsolin tiedetään estävän CYP3A4/2C9:ää. Koska paikallisen käytön yhteydessä systeeminen imeytyminen on vähäistä, kliinisesti merkittävät yhteisvaikutukset ovat harvinaisia. Varfariinia tai muita K-vitamiiniantagonisteja saavien potilaiden hoidossa on kuitenkin noudatettava varovaisuutta, ja antikoagulanttivaikutusta on seurattava.

Pakkausseloste

Lisätään seuraava yhteisvaikutus: Jos samanlainen sanamuoto on jo pakkausselosteen kohdassa "Muut lääkevalmisteet", ehdotettu uusi teksti voidaan lisätä nykyisiin tietoihin. Tiukempi ohjeistus tulee säilyttää.

- **Kohta 2**

Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat [valmisteen nimi]

Varoitukset ja varotoimet

Jos käytät suun kautta otettavia verenhennuslääkkeitä, kuten varfariinia, lopeta <valmisteen nimi> käyttö välittömästi ja kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa, jos sinulle ilmaantuu <valmisteen nimi>-hoidon aikana odottamatonta verenvuotoa tai mustelmia tai jokin seuraavista oireista: nenäverenvuotoa, veren yskimistä, verivirtsaisuutta, mustia tervamaisia ulosteita tai jauhattua kahvia muistuttavia oksennuksia. INR-tasoa (International Normalised Ratio) on seurattava tarkasti terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa [valmisteen nimi]-hoidon aikana.

Muut lääkevalmisteet ja <valmisteen nimi>

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai hammaslääkärille, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

- **<Valmisteen nimi> voi vaikuttaa suun kautta otettaviin antikoagulantteihin (veren**

ohennuslääkkeet), kuten varfariiniin.

Suun kautta otettavat lääke muodot:

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on **alleviivattu ja lihavoitu**, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

Valmisteyhteenveto

- **Kohta 4.8**

[Elinjärjestelmäluokkaan Iho ja ihonalainen kudokset on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on tuntematon]

Toistopunoittuma

Pakkausseloste

- **Kohta 4**

Mahdolliset haittavaikutukset

Esiintymistiheys tuntematon

Lopeta <valmisteen nimi>-valmisteen käyttö ja hakeudu välittömästi lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu jokin seuraavista oireista:

allerginen ihoreaktio, johon voi kuulua punoittavia ja turvonneita pyöreitä tai soikeita läiskiä iholla, rakkuloita ja kutinaa (toistopunoittuma). Myös ihon tummumista hoidettavilla alueilla voi ilmetä, ja se voi jatkua paranemisen jälkeen. Lääkkeen aiheuttama toistopunoittuma toistuu yleensä samoissa paikoissa, jos lääkettä otetaan uudelleen.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous kesäkuussa 2025
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	3. elokuuta 2025
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	2. lokakuuta 2025