

Annexe I

**Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s)
de mise sur le marché**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le miconazole, l'hydrocortisone/nitrate de miconazole et le nitrate de miconazole/oxyde de zinc, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Formulations topiques (dermatologiques et gynécologiques):

Compte tenu des données disponibles sur les événements hémorragiques provenant de la littérature et de rapports spontanés, rapportés en association avec l'utilisation concomitante de miconazole (formulations dermatologiques et gynécologiques) et de warfarine, y compris, dans certains cas, une relation temporelle étroite, un déchallenge et/ou un rechallenge positif(s), et compte tenu d'une interaction pharmacocinétique plausible, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre les événements hémorragiques et une interaction médicamenteuse entre la warfarine et le miconazole, l'hydrocortisone/nitrate de miconazole et le nitrate de miconazole/oxyde de zinc (formulations topiques) est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du miconazole, de l'hydrocortisone/nitrate de miconazole et du nitrate de miconazole/oxyde de zinc doivent être modifiées en conséquence.

Formulations orales:

Compte tenu des données disponibles sur les éruptions médicamenteuses fixes provenant de la littérature et de rapports spontanés, y compris une relation temporelle étroite, un déchallenge et un rechallenge positifs, ainsi qu'un test de provocation positif, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre le miconazole (formulations orales) et les éruptions médicamenteuses fixes est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du miconazole, de l'hydrocortisone/nitrate de miconazole et du nitrate de miconazole/oxyde de zinc (formulations orales) doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions scientifiques et les motifs de recommandation formulés par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au miconazole, à l'hydrocortisone/nitrate de miconazole et au nitrate de miconazole/oxyde de zinc, le CMDh estime que le rapport bénéfice/risque du/des médicaments contenant du miconazole, de l'hydrocortisone/nitrate de miconazole et du nitrate de miconazole/oxyde de zinc demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s)
autorisé(s) au niveau national**

Formulations topiques (dermatologiques et gynécologiques):

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~).

Résumé des caractéristiques du produit

- **Rubrique 4.4**

Une mise en garde doit être ajoutée comme suit:

Le miconazole administré de manière systémique est connu pour inhiber l'activité des CYP3A4/2C9, ce qui peut engendrer une prolongation des effets de la warfarine ou d'autres antagonistes de la vitamine K. Bien que l'absorption systémique soit limitée avec les formulations topiques, l'utilisation concomitante de <nom du produit> et de warfarine ou d'autres antagonistes de la vitamine K doit se faire avec prudence et l'effet anticoagulant doit être minutieusement titré et surveillé. Les patients doivent être informés des symptômes des événements hémorragiques et arrêter immédiatement le traitement par miconazole et consulter un médecin s'ils surviennent (voir rubrique 4.5).

- **Rubrique 4.5**

Pour les formulations topiques (dermatologiques et gynécologiques) qui ne contiennent pas d'interaction médicamenteuse avec la warfarine ou un autre antagoniste de la vitamine K, l'interaction suivante doit être ajoutée à la rubrique 4.5:

Le miconazole administré de manière systémique est connu pour inhiber l'activité des CYP3A4/2C9. En raison de la disponibilité systémique limitée après application topique, les interactions cliniquement pertinentes sont rares. Cependant, chez les patients traités par warfarine ou d'autres antagonistes de la vitamine K, il convient de faire preuve de prudence et de surveiller l'effet anticoagulant.

Notice

Une interaction doit être ajoutée comme suit. Si une formulation similaire est déjà incluse dans la rubrique «Autres médicaments» de la notice, le nouveau texte proposé peut être ajouté aux informations existantes. Il convient de conserver les informations les plus strictes.

- **Rubrique 2**

Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser <nom du produit>?

Avertissements et précautions

Si vous prenez des anticoagulants par voie orale tels que la warfarine, arrêtez d'utiliser <nom du produit> immédiatement et demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si vous présentez des saignements ou bleus inopinés, des saignements de nez, une toux sanglante, du sang dans les urines, des selles noirâtres et goudronneuses ou des vomissements dits « marc de café » pendant le traitement par <nom du produit>. Une surveillance étroite du rapport normalisé international (INR) est requise sous la supervision d'un professionnel de la santé pendant le traitement par [nom du produit].

Autres médicaments et <nom du produit>

Consultez votre médecin, pharmacien ou dentiste si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre d'autres médicaments

- **Les anticoagulants oraux (médicaments utilisés pour fluidifier le sang), tels que la**

warfarine, peuvent être affectés par <nom du produit>.

Formulations orales:

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~).

Résumé des caractéristiques du produit

- **Rubrique 4.8**

Il convient d'ajouter l'effet indésirable suivant dans la classe de systèmes d'organes (CSO) «Affections de la peau et du tissu sous-cutané», de fréquence indéterminée:

Éruption médicamenteuse fixe

Notice

- **Rubrique 4**

Quels sont les effets indésirables éventuels?

Fréquence indéterminée

Vous devez arrêter d'utiliser <nom du produit> et consulter immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants:

Des réactions cutanées allergiques peuvent notamment se manifester par des plaques rouges rondes ou ovales, des gonflements de la peau, des cloques et des démangeaisons (éruption médicamenteuse fixe). Un obscurcissement de la peau dans les zones touchées, éventuellement persistant après la guérison, peut également se produire. Si le médicament est de nouveau administré, l'éruption médicamenteuse fixe réapparaît généralement sur le(s) même(s) site(s) cutané(s).

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh	Réunion du CMDh de juin 2025
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes	3 août 2025
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché)	2 octobre 2025