

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za mikonazol, hidrokortizon/mikonazolnitrát, mikonazolnitrát/cinkov oksid, znanstveni zaključci su sljedeći:

Topikalne formulacije (dermatološke i ginekološke):

S obzirom na dostupne podatke o događajima krvarenja iz literature i spontanijh prijava, prijavljenih u vezi s istodobnom primjenom mikonazola (dermatoloških i ginekoloških formulacija) i varfarina, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, pozitivni *dechallenge* i/ili *rechallenge* te s obzirom na uvjerljivu farmakokinetičku interakciju, PRAC smatra da je uzročno-posljedična veza između događaja krvarenja i interakcije između varfarina i mikonazola, hidrokortizona/mikonazolnitrata, mikonazolnitrata/cinkova oksida (topikalne formulacije) barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže mikonazol, hidrokortizon/mikonazolnitrát, mikonazolnitrát/cinkov oksid.

Oralne formulacije:

S obzirom na dostupne podatke o fiksnom izbijanju kožnih promjena uzrokovanom lijekom iz literature i spontanijh prijava, uključujući blisku vremensku povezanost, pozitivni *dechallenge* i *rechallenge* te pozitivan test ponovne izloženosti (*challenge test*), PRAC smatra da je uzročno-posljedična veza između mikonazola (oralne formulacije) i fiksnog izbijanja kožnih promjena uzrokovanoj lijekom barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da je potrebno na odgovarajući način izmijeniti informacije o lijeku za lijekove koji sadrže mikonazol, hidrokortizon/mikonazolnitrát i mikonazolnitrát/cinkov oksid (oralne formulacije).

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za mikonazol, hidrokortizon/mikonazolnitrát, mikonazolnitrát/cinkov oksid, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) mikonazol, hidrokortizon/mikonazolnitrát, mikonazolnitrát/cinkov oksid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Topikalne formulacije (dermatološke i ginekološke):

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- **Dio 4.4**

Potrebno je dodati sljedeće upozorenje:

Poznato je da sistemski primijenjen mikonazol inhibira CYP3A4/2C9, što može dovesti do produljenog djelovanja varfarina ili drugih antagonista vitamina K. Iako je sistemska apsorpcija ograničena u slučaju topikalnih formulacija, istodobnu primjenu lijeka <naziv lijeka> i varfarina ili drugih antagonista vitamina K treba provoditi s oprezom, a antikoagulacijski učinak potrebno je pažljivo pratiti i titrirati. Bolesnike treba savjetovati o simptomima krvarenja i o tome da odmah prekinu liječenje mikonazolom te da potraže savjet liječnika ako se simptomi pojave (vidjeti dio 4.5.).

- **Dio 4.5.**

Za topikalne formulacije (dermatološke i ginekološke) koje ne sadrže interakciju lijeka s varfarinom ili drugim antagonistima vitamina K u dijelu 4.5. potrebno je dodati sljedeću interakciju:

Poznato je da sistemski primijenjen mikonazol inhibira CYP3A4/2C9. Zbog ograničene sistemske raspoloživosti nakon topikalne primjene, klinički relevantne interakcije su rijetke. Međutim, u bolesnika koji uzimaju varfarin ili druge antagoniste vitamina K potreban je oprez te je potrebno pratiti antikoagulacijski učinak.

Uputa o lijeku

Potrebno je dodati sljedeću interakciju. Ako je sličan tekst već uključen u dio upute o lijeku naslovljen „Ostali lijekovi“, novi predloženi tekst može se dodati postojećim informacijama. Trebalo bi zadržati strože informacije.

- **Dio 2.**

Što morate znati prije nego počnete uzimati <naziv lijeka>:

Upozorenja i mjere opreza

Ako uzimate oralne antikoagulanse kao što je varfarin, odmah prekinite primjenu lijeka <naziv lijeka> i potražite savjet liječnika ili ljekarnika ako tijekom liječenja lijekom <naziv lijeka> primijetite neočekivano krvarenje ili pojavu modrica, krvarenje iz nosa, iskašljavanje krvi, krv u mokraći, crnu katranastu stolicu ili povraćanje sadržaja nalik na talog kave. Tijekom primjene lijeka [naziv lijeka] potrebno je pomno pratiti vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR) pod nadzorom zdravstvenog radnika.

Drugi lijekovi i <naziv lijeka>

Obratite se svojem liječniku, ljekarniku ili stomatologu ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove

- **<Naziv lijeka> može utjecati na oralne antikoagulanse (lijekove koji se koriste za razrjeđivanje krvi) kao što je varfarin.**

Oralne formulacije:

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- **Dio 4.8.**

Sljedeću nuspojavu treba dodati u klasifikaciju organskih sustava pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva” s učestalošću „nepoznato”:

Fiksno izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom

Uputa o lijeku

- **Dio 4.**

Moguće nuspojave

Učestalost nepoznata

Potrebno je prekinuti primjenu lijeka <naziv lijeka> i odmah obavijestiti svojeg liječnika ako primijetite bilo koji od sljedećih simptoma:

alergijska kožna reakcija koja može uključivati okrugle ili ovalne crvene mrlje i oticanje kože, mjehuriće i svrbež (fiksno izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom). Može doći i do tamnjenja kože u zahvaćenim područjima, što se može zadržati i nakon zacjeljivanja. Fiksno izbijanje kožnih promjena uzrokovano lijekom obično se ponavlja na istim mjestima ako se lijek ponovno uzme.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u lipnju 2025.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	3. kolovoza 2025.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	2. listopada 2025.