

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione>
<delle autorizzazioni> all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) <del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza> <dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza> (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per miconazolo, idrocortisone/miconazolo nitrato, miconazolo nitrato/ossido di zinco, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Formulazioni topiche (dermatologiche e ginecologiche)

Alla luce dei dati disponibili sugli eventi emorragici tratti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, segnalati in associazione con l'uso concomitante di miconazolo (formulazioni dermatologiche e ginecologiche) e warfarin, compresi, in alcuni casi, una stretta relazione temporale, un dechallenge e/o rechallenge positivo, e in considerazione di un'interazione farmacocinetica plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale tra eventi emorragici e un'interazione farmaco-farmaco tra warfarin e miconazolo, idrocortisone/miconazolo nitrato, miconazolo nitrato/ossido di zinco (formulazioni topiche) sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto relative ai prodotti contenenti miconazolo, idrocortisone/nitrato di miconazolo, nitrato di miconazolo/ossido di zinco dovrebbero essere modificate di conseguenza.

Formulazioni orali

Alla luce dei dati disponibili sull'eruzione fissa da farmaci tratti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, tra cui una stretta relazione temporale, un dechallenge e rechallenge positivi e un test di provocazione positivo, il PRAC ritiene che una relazione causale tra miconazolo (formulazioni orali) ed eruzione fissa da farmaci sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti miconazolo, idrocortisone/miconazolo nitrato, miconazolo nitrato/ossido di zinco (formulazioni orali) debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche relative al miconazolo, al nitrato di idrocortisone/al nitrato di miconazolo, al nitrato di miconazolo/all'ossido di zinco, il CMDh ritiene che il rapporto rischi/benefici del medicinale o dei medicinali contenenti miconazolo, idrocortisone/nitrato di miconazolo, nitrato di miconazolo/ossido di zinco sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini <dell'autorizzazione> <delle autorizzazioni> all'immissione in commercio.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale <del medicinale autorizzato> <dei medicinali autorizzati> a livello nazionale

Formulazioni topiche (dermatologiche e ginecologiche)

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- **Paragrafo 4.4**

Deve essere aggiunta la seguente avvertenza:

È noto che il miconazolo somministrato per via sistemica inibisce il CYP3A4/2C9, il che può portare a effetti prolungati di warfarin o di altri antagonisti della vitamina K. Mentre l'assorbimento sistemico è limitato con formulazioni topiche, l'uso concomitante di <denominazione del medicinale> e warfarin o altri antagonisti della vitamina K deve essere effettuato con cautela e l'effetto anticoagulante deve essere attentamente monitorato e titolato. I pazienti devono essere informati dei sintomi degli eventi emorragici e della necessità di interrompere immediatamente il trattamento con miconazolo e consultare un medico in caso di comparsa di tali eventi (vedere paragrafo 4.5).

- **Paragrafo 4.5**

Per le formulazioni topiche (dermatologiche e ginecologiche) che non contengono un'interazione farmaco-farmaco con warfarin o altro antagonista della vitamina K nel paragrafo 4.5, deve essere aggiunta la seguente interazione:

È noto che il miconazolo somministrato per via sistemica inibisce CYP3A4/2C9. A causa della limitata disponibilità sistemica dopo l'applicazione topica, le interazioni clinicamente rilevanti sono rare. Tuttavia, nei pazienti trattati con warfarin o altri antagonisti della vitamina K, si deve usare cautela e monitorare l'effetto anticoagulante.

Foglio illustrativo

Deve essere aggiunta un'interazione, come di seguito riportato. Se un testo simile è già incluso nel paragrafo del foglio illustrativo "Altri medicinali", il nuovo testo proposto può essere aggiunto alle informazioni esistenti. Le informazioni più essenziali devono essere mantenute.

- **Paragrafo 2**

Cosa deve sapere prima di usare <denominazione del medicinale>

Avvertenze e precauzioni

Se sta assumendo agenti anticoagulanti per via orale quali warfarin, interrompa immediatamente l'uso di <denominazione del medicinale> e consulti il medico o il farmacista se durante la terapia con <denominazione del medicinale> si verificano sanguinamenti o lividi inattesi, sangue dal naso, tosse ematica, sangue nell'urina, feci nere o vomito con terreno di caffè. È necessario un attento monitoraggio dei livelli del rapporto internazionale normalizzato (INR) sotto la supervisione di un operatore sanitario durante il trattamento con [denominazione del medicinale].

Altri medicinali e <denominazione del medicinale>

Si rivolga al medico, al farmacista o al dentista se sta assumendo, ha recentemente assunto, o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- **Gli agenti anticoagulanti per via orale (farmaci utilizzati per fluidificare il sangue), come warfarin, possono essere influenzati da <denominazione del medicinale>.**

Formulazioni orali

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo **sottolineato e in grassetto**, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- **Paragrafo 4.8**

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta nell'ambito della classificazione per sistemi e organi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo con frequenza non nota:

Eruzione fissa da farmaci

Foglio illustrativo

- **Paragrafo 4**

Possibili effetti indesiderati

Frequenza non nota

Interrompa l'uso di <denominazione del medicinale> e consulti immediatamente il medico se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi:

Una reazione allergica cutanea, che può comprendere chiazze rotonde o ovali con arrossamento e tumefazione della cute, eruzione cutanea con vescicole, e sensazione di prurito (eruzione fissa da farmaci). Può verificarsi anche uno scurimento della cute nelle zone colpite, che potrebbe persistere dopo la guarigione. Un'eruzione fissa da farmaci di solito si ripresenta nello stesso sito (o negli stessi siti) se il medicinale viene assunto nuovamente.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di giugno 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	3 agosto 2025
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	2 ottobre 2025