

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het PRAC over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor miconazol, hydrocortison/miconazolnitraat, miconazolnitraat/zinkoxide, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Topische formuleringen (dermatologische en gynaecologische formuleringen):

Gezien de beschikbare gegevens over bloedingsvoorvallen uit de literatuur en spontane meldingen, die zijn gemeld in verband met gelijktijdig gebruik van miconazol (dermatologische en gynaecologische formuleringen) en warfarine, waaronder in sommige gevallen een nauw tijdsverband, een positieve dechallenge en/of rechallenge, en gelet op een plausibele farmacokinetische interactie, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen bloedingsvoorvallen en een geneesmiddeleninteractie tussen warfarine en miconazol, hydrocortison/miconazolnitraat, miconazolnitraat/zinkoxide (topische formuleringen) ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die miconazol, hydrocortison/miconazolnitraat, miconazolnitraat/zinkoxide bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Orale formuleringen:

Gezien de beschikbare gegevens over fixed-drug eruption uit de literatuur en spontane meldingen, waaronder een nauw tijdsverband, een positieve dechallenge en rechallenge en een positieve challengetest, is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen miconazol (orale formuleringen) en fixed-drug eruption ten minste een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die miconazol, hydrocortison/miconazolnitraat, miconazolnitraat/zinkoxide (orale formuleringen) bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de 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 CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) miconazol, hydrocortison/miconazolnitraat, miconazolnitraat/zinkoxide bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Topische formuleringen (dermatologische en gynaecologische formuleringen):

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- **Rubriek 4.4**

De volgende waarschuwing dient te worden toegevoegd:

Het is bekend dat systemisch toegediende miconazol CYP3A4/2C9 remt, wat kan leiden tot een verlengde duur van de effecten van warfarine of andere vitamine K-antagonisten. Hoewel systemische absorptie bij topische formuleringen beperkt is, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van <productnaam> en warfarine of andere vitamine K-antagonisten en moet het antistollingseffect nauwlettend worden gecontroleerd en getitreerd. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de symptomen van bloedingsvoorvallen en moeten onmiddellijk stoppen met de behandeling met miconazol en medisch advies inwinnen als deze symptomen optreden (zie rubriek 4.5).

- **Rubriek 4.5**

Voor topische (dermatologische en gynaecologische) formuleringen die geen geneesmiddeleninteractie met warfarine of andere vitamine K-antagonist in rubriek 4.5 bevatten, dient de volgende interactie te worden toegevoegd:

Het is bekend dat systemisch toegediende miconazol CYP3A4/2C9 remt. Vanwege de beperkte systemische beschikbaarheid na topische toediening zijn klinisch relevante interacties zeldzaam. Bij patiënten die warfarine of andere vitamine K-antagonisten gebruiken, moet echter voorzichtigheid worden betracht en moet het antistollingseffect worden gecontroleerd.

Bijsluiter

De volgende interactie dient te worden toegevoegd: Indien in de rubriek "Andere geneesmiddelen" reeds een soortgelijke formulering is opgenomen, kan de nieuwe voorgestelde tekst aan de bestaande informatie worden toegevoegd. Strengere informatie moet behouden blijven.

- **Rubriek 2**

Wanneer mag u <productnaam> niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neemt u bloedverdunners, bijvoorbeeld warfarine, via de mond in en krijgt u tijdens de behandeling met <productnaam> last van onverwachte bloedingen of blauwe plekken, bloedneus, bloed ophoesten, bloed in de urine, zwarte teerachtige ontlasting of koffiedikachtig braaksel? Stop dan onmiddellijk met het gebruik van <productnaam> en vraag uw arts of apotheker om advies. Tijdens de behandeling met <productnaam> is nauwlettende controle vereist van de 'International Normalized Ratio'-niveaus (INR-niveaus, een maat voor de stollingstijd van bloed) onder toezicht van een zorgverlener.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast <productnaam> nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of tandarts.

- **Orale antistollingsmiddelen (geneesmiddelen die worden gebruikt voor het verdunnen van het bloed), zoals warfarine, kunnen worden beïnvloed door <productnaam>.**

-

Orale formuleringen:

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- **Rubriek 4.8**

De volgende bijwerking dient te worden toegevoegd onder de systeem-/orgaanklasse Huid- en onderhuidaandoeningen met de frequentie 'niet bekend':

Fixed-drug eruption

Bijsluiter

- **Rubriek 4**

Mogelijke bijwerkingen

Frequentie niet bekend

U dient onmiddellijk met het gebruik van <productnaam> te stoppen en contact op te nemen met uw arts als u een van de volgende symptomen krijgt:

Een allergische huidreactie, die ronde of ovale rode en gezwollen plekken op de huid, blaarvorming en jeuk kan omvatten (fixed-drug eruption). In de aangedane gebieden kan ook donkere verkleuring van de huid optreden, die na genezing kan aanhouden. Deze bijwerking komt meestal terug op dezelfde plek(ken) als het geneesmiddel opnieuw wordt ingenomen.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	juni 2025, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	3 augustus 2025
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	2 oktober 2025