

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske, oppdaterte sikkerhetsrapporten(e) (PSUR) for mikonazol, hydrokortison/mikonazolnitrat, mikonazolnitrat/sinkoksid er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Aktuelle formuleringer (dermatologiske og gynekologiske):

På bakgrunn av tilgjengelige data om blødningshendelser fra litteraturen og spontane rapporter, rapportert i forbindelse med samtidig bruk av mikonazol (dermatologiske og gynekologiske formuleringer) og warfarin, inkludert i noen tilfeller en nær tidsmessig sammenheng, en positiv de-challenge og/eller re-challenge og med tanke på en plausibel farmakokinetisk interaksjon, mener PRAC at en årsakssammenheng mellom blødningshendelser og en legemiddelinteraksjon mellom warfarin og mikonazol, hydrokortison/mikonazolnitrat, mikonazolnitrat/sinkoksid (topiske formuleringer) i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder mikonazol, hydrokortison/mikonazolnitrat, mikonazolnitrat/sinkoksid bør endres tilsvarende.

Orale formuleringer:

I lys av tilgjengelige data om faststoffutbrudd fra litteraturen og spontane rapporter, inkludert en nær tidsmessig sammenheng, en positiv de-challenge og re-challenge og en positiv provokasjonstest, anser PRAC at en årsakssammenheng mellom mikonazol (orale formuleringer) og faststoffutbrudd i det minste er en rimelig mulighet. PRAC konkluderte med at produktinformasjonen for produkter som inneholder mikonazol, hydrokortison/mikonazolnitrat, mikonazolnitrat/sinkoksid (orale formuleringer), bør endres tilsvarende.

Etter å ha gjennomgått PRACs anbefaling, er CMDh enig i PRACs overordnede konklusjoner og begrunnelse for anbefalingen.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for mikonazol, hydrokortison/mikonazolnitrat, mikonazolnitrat/sinkoksid mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidler som inneholder mikonazol, hydrokortison/mikonazolnitrat og mikonazolnitrat/sinkoksid er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh anbefaler at vilkårene for markedsføringstillatelsen(e) bør endres.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Aktuelle formuleringer (dermatologiske og gynekologiske):

Endringer som skal tas inn i de relevante delene av produktinformasjonen (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

- **Pkt. 4.4**

En advarsel skal tilføyes som følger:

Mikonazol administrert systemisk er kjent for å hemme CYP3A4/2C9, noe som kan føre til forlenget effekt av warfarin eller andre vitamin K-antagonister. Selv om systemisk absorpsjon er begrenset med topiske formuleringer, bør samtidig bruk av <Produktnavn> og warfarin eller andre vitamin K-antagonister gjøres med forsiktighet, og den antikoagulerende effekten bør overvåkes nøye og titreres. Pasientene skal informeres om symptomene på blødningshendelser og om å avbryte behandlingen med mikonazol umiddelbart og oppsøke lege dersom de oppstår (se pkt. 4.5).

- **Pkt. 4.5**

For topiske formuleringer (dermatologiske og gynekologiske) som ikke inneholder en legemiddel-til-legemiddel-interaksjon med warfarin eller annen vitamin K-antagonist i pkt. 4.5, bør følgende interaksjon legges til:

Mikonazol administrert systemisk er kjent for å hemme CYP3A4/2C9. På grunn av den begrensede systemiske tilgjengeligheten etter topisk påføring, er klinisk relevante interaksjoner sjeldne. Hos pasienter som bruker warfarin eller andre vitamin K-antagonister, bør det imidlertid utvises forsiktighet og den antikoagulerende effekten bør overvåkes.

Pakningsvedlegg

En interaksjon skal tilføyes som følger: Hvis en lignende formulering allerede er inkludert i avsnittet «Andre legemidler» i produktinformasjonen, kan den nye foreslåtte teksten legges til den eksisterende informasjonen. Strengere informasjon bør opprettholdes.

- **Pkt. 2**

Hva du må vite før du bruker <Produktnavn>

Advarsler og forsiktighetsregler

Hvis du tar orale antikoagulasjonsmidler som warfarin, må du slutte å bruke <Produktnavn> umiddelbart og søke råd hos lege eller apotek dersom du opplever uventede blødninger eller blåmerker, neseblødning, hoster opp blod, blod i urinen, svart tjæreholdig avføring eller kaffemalt oppkast under behandling med <Produktnavn>. Nøye overvåking av INR-nivåer (International Normalized Ratio) er nødvendig under oppsyn av helsepersonell under behandling med <Produktnavn>.

Andre legemidler og <Produktnavn>

Snakk med lege, apotek eller tannlege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler

- **Orale antikoagulasjonsmidler (legemidler som brukes til å tynne ut blodet), som warfarin, kan påvirkes av <Produktnavn>.**

Orale formuleringer:

Endringer som skal tas inn i de relevante avsnittene i produktinformasjonen (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

- **Pkt. 4.8**

Følgende bivirkning bør legges til under systemorganklassen Hud- og underhudslidelser med frekvens «ikke kjent»:

Fixed drug eruption

Pakningsvedlegg

- **Avsnitt 4**

Mulige bivirkninger

Frekvens «ikke kjent»

Du må slutte å bruke <Produktnavn> og oppsøke lege umiddelbart dersom du får noen av følgende symptomer:

En allergisk hudreaksjon som kan omfatte runde eller ovale flekker med rødhet og hevelse i huden, blemmer og kløe (Fixed drug eruption). Det kan også oppstå mørkere hud i de berørte områdene, noe som kan vedvare etter leging. Fixed drug eruption oppstår vanligvis på samme sted(er) hvis medisinen tas igjen.

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	CMDh-møte i juni 2025
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	3. august 2025
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	2. oktober 2025