

## **Priloga I**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevaajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za mikonazol, hidrokortizon/mikonazolijev nitrat, mikonazolijev nitrat/cinkov oksid so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

### Topikalne formulacije (dermatološke in ginekološke):

Na podlagi razpoložljivih podatkov iz literature in spontanih poročil o krvavitvah, o katerih so poročali v povezavi s sočasno uporabo mikonazola (dermatoloških in ginekoloških formulacij) in varfarina, vključno z nekaterimi primeri tesne časovne povezave, izboljšanja po prekinitvi zdravljenja in/ali ponovnega pojava, ter glede na verjetno farmakokinetično medsebojno delovanje, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med krvavitvami in medsebojnim delovanjem med varfarinom in mikonazolom, hidrokortizonom/mikonazolijevim nitratom, mikonazolijevim nitratom/cinkovim oksidom (topičnimi formulacijami) vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo mikonazol, hidrokortizon/mikonazolijev nitrat, mikonazolijev nitrat/cinkov oksid ustrezno spremeniti.

### Peroralne formulacije:

Na podlagi razpoložljivih podatkov iz literature in spontanih poročil o medikamentoznem fiksnem eksantemu, vključno s tesno časovno povezavo, izboljšanjem po prekinitvi zdravljenja in ponovnega pojava simptomov ter pozitivnim izzivnim testom, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med mikonazolom (peroralnimi formulacijami) in medikamentoznim fiksnim eksantom vsaj razumna možnost. Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo mikonazol, hidrokortizon/mikonazolijev nitrat, mikonazolijev nitrat/cinkov oksid (peroralne formulacije), ustrezno spremeniti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.

## **Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih ugotovitev za mikonazol, hidrokortizon/mikonazolijev nitrat, mikonazolijev nitrat/cinkov oksid skupina CMDh meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo mikonazol, hidrokortizon/mikonazolijev nitrat, mikonazolijev nitrat/cinkov oksid, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb informacij o zdravilu.

Skupina CMDh zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.

## **Priloga II**

**Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje(-a) za promet po nacionalnem postopku**

Topikalne formulacije (dermatološke in ginekološke):

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu** (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- **Poglavje 4.4**

Dodati je treba naslednje opozorilo:

**Znano je, da mikonazol, ki se daje sistemsko, zavira CYP3A4/2C9, kar lahko povzroči dolgotrajne učinke varfarina ali drugih antagonistov vitamina K. Čeprav je sistemska absorpcija s topikalnimi formulacijami omejena, je treba zdravilo <ime zdravila> in varfarin ali druge antagoniste vitamina K sočasno uporabljati previdno, antikoagulantni učinek pa je treba skrbno spremljati in titrirati. Bolnike je treba seznaniti s simptomi krvavitav in nemudoma prekiniti zdravljenje z mikonazolom ter poiskati zdravniško pomoč, če se pojavijo (glejte poglavje 4.5).**

- **Poglavje 4.5**

*Pri topičnih formulacijah (dermatoloških in ginekoloških), ki v poglavju 4.5 ne vsebujejo opisa medsebojnega delovanja z varfarinom ali drugim antagonistom vitamina K, je treba dodati naslednjo interakcijo:*

**Znano je, da mikonazol, ki se daje sistemsko, zavira CYP3A4/2C9. Zaradi omejene sistemske razpoložljivosti po lokalni uporabi so klinično pomembne interakcije redke. Vendar pa sta pri bolnikih, ki jemljejo varfarin ali druge antagoniste vitamina K, potrebna previdnost in spremljanje antikoagulantnega učinka.**

#### **Navodilo za uporabo**

*Treba je dodati naslednje medsebojno delovanje: Če je podobno besedilo že vključeno v poglavje „Druga zdravila“ navodila za uporabo, se lahko obstoječe informacije dopolnijo z novim predlaganim besedilom. Strožje informacije morajo ostati na voljo.*

- **Poglavje 2**

Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo <ime zdravila>.

Opozorila in previdnostni ukrepi

**Če jemljete peroralne antikoagulate, kot je varfarin, nemudoma prenehajte uporabljati zdravilo <ime zdravila> in se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če med zdravljenjem z zdravilom <ime zdravila> opazite nepričakovane krvavitve ali modrice, krvavitve iz nosu, izkašljevanje krvi, kri v urinu, črno katranasto blato ali bljuvate kavni usedlini podobno vsebino. Med zdravljenjem z zdravilom <ime zdravila> je potrebno skrbno spremljanje vrednosti mednarodnega normaliziranega razmerja (INR) pod nadzorom zdravstvenega delavca.**

Druga zdravila in <ime zdravila>

**Posvetujte se z zdravnikom, farmacevtom ali zobozdravnikom, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.**

- **Zdravilo <ime zdravila> lahko vpliva na peroralna antikoagulantna sredstva (zdravila, ki se uporabljajo za redčenje krvi), kot je varfarin.**

Peroralne formulacije:

**Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu** (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

#### **Povzetek glavnih značilnosti zdravila**

- **Poglavje 4.8**

Organskemu sistemu Bolezni kože in podkožja je treba dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo:

#### **Medikamentozni fiksni eksantem**

#### **Navodilo za uporabo**

- ***Poglavje 4***

Možni neželeni učinki

Neznana pogostnost:

Če se pri vas pojavi kateri koli od naslednjih simptomov, morate zdravilo <ime zdravila> takoj prenehati uporabljati in obiskati zdravnika:

**Alergijska kožna reakcija, ki lahko vključuje okrogle ali podolgovate lise pordele in otekle kože, mehurje in srbenje (medikamentozni fiksni eksantem). Lahko se pojavi tudi potemnitev kože na prizadetih območjih, ki lahko vztraja tudi po zacelitvi. Medikamentozni fiksni eksantem se običajno ponovi na istem mestu ali mestih, če se zdravilo ponovno vzame.**

### **Priloga III**

#### **Časovnica za uveljavitev tega stališča**

**Časovnica za uveljavitev tega stališča**

Sprejetje stališča skupine CMDh:	na zasedanju skupine CMDh junija 2025
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	3. avgust 2025
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	2. oktober 2025