



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 June 2016
EMA/540331/2016
Procedure Management and Committees Support

CMDh Scientific conclusions and grounds for the variation, amendments to the Product Information and timetable for the implementation (all EU languages included)

Active substance: ivermectin (topical use)

Procedure no.: PSUSA/00010376/201510



Annex I

**Scientific conclusions and grounds for the variation to the terms of the
Marketing Authorisation(s)**

Scientific conclusions

Taking into account the PRAC Assessment Report on the PSUR(s) for ivermectin (topical use), the scientific conclusions are as follows:

Sixty-six cases of erythema, rash erythematous or application site erythema retrieved during the period were reviewed (no additional cases were reported cumulatively). There were 43 medically confirmed cases with a positive dechallenge and 6 with a positive rechallenge. Although erythema is also part of the underlying disease treated with ivermectin, the review of data suggests that the medicinal product may cause additional redness, probably due to irritation of skin. In addition, in most cases, erythema was accompanied symptoms that are not expected with rosacea, which further supports the role causal relationship between the medicinal product and the development of erythema.

Therefore, in view of the data presented in the reviewed PSUR(s), the PRAC considered that changes to the product information of medicinal products containing ivermectin (topical use), were warranted.

The CMDh agrees with the scientific conclusions made by the PRAC.

Grounds for the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s)

On the basis of the scientific conclusions for ivermectin (topical use) the CMDh is of the opinion that the benefit-risk balance of the medicinal product(s) containing ivermectin (topical use) is unchanged subject to the proposed changes to the product information.

The CMDh reaches the position that the marketing authorisation(s) of products in the scope of this single PSUR assessment should be varied. To the extent that additional medicinal products containing ivermectin (topical use) are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that such marketing authorisations are varied accordingly.

Annex II

Amendments to the product information of the nationally authorised medicinal product(s)

Amendments to be included in the relevant sections of the Product Information (new text **underlined and in bold**, deleted text ~~strike through~~)

Summary of Product Characteristics

- Section 4.8

The following adverse reaction should be added under the SOC skin and subcutaneous tissue disorders with a frequency not known:

Erythema

Package Leaflet

- Section 4

The following adverse reaction should be added with the frequency not known:

Not known side effect (frequency cannot be estimated from the available data)

- Redness

Annex III

Timetable for the implementation of this position

Timetable for the implementation of this position

Adoption of CMDh position:	June 2016 CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position:	06 August 2016
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	01 October 2016

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на
разрешението(ята) за употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за ивермектин (за локално приложение) научните заключения са, както следва:

Разгледани са 66 случая на еритем, еритематозен обрив или еритем на мястото на приложение, идентифицирани през отчетния период (сборно не са съобщени допълнителни случаи). Има 43 медицински потвърдени случая на отшумяване на симптомите при преустановяване на приложението и 6 случая на възобновяване на симптомите при повторно приложение. Въпреки че еритемът също представлява част от основното заболяване, лекувано с ивермектин, прегледът на данните предполага, че лекарственият продукт може да причини допълнително зачервяване, вероятно поради раздразнение на кожата. Освен това, в повечето случаи еритемът е придружен от симптоми, които не се характерни за розацея, което допълнително подкрепя причинно-следствената връзка между лекарствения продукт и развитието на еритем.

Поради това с оглед на данните, представени в разглеждания ПАДБ, PRAC счита, че промените в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи ивермектин (за локално приложение), са основателни.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за ивермектин (за локално приложение) CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) ивермектин (за локално приложение), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продукта(ите), попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи ивермектин (за локално приложение), са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва да бъде направена съответната промяна в разрешенията за употреба.

Приложение II

**Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и),
разрешен(и) по национални процедури**

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация
(новият текст е подчертан и удебелен, изтритият текст е задраскан)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.8

Следната нежелана реакция трябва да се добави в СОК „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ с „неизвестна честота“:

Еритем

Листовка

- Точка 4

Следната нежелана реакция трябва да се добави с „неизвестна честота“:

Нежелана реакция с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Зачервяване

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юни 2016 г. на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	06 август 2016 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	01 октомври 2016 г.

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) ivermektinu (topické podání) byly přijaty tyto vědecké závěry:

Bylo přezkoumáno šedesát šest případů erytému, erytematózní vyrážky nebo erytému v místě aplikace během daného období (kumulativně nebyly hlášeny žádné další případy). Vyskytlo se 43 lékařsky potvrzených případů s pozitivní dechallenge (tj. vymizení reakce po vysazení léku) a 6 případů s pozitivní rechallenge (tj. nové objevení reakce po opětovném nasazení léku. Ačkoli je erytém rovněž součástí základního onemocnění léčeného ivermektinem, přezkum údajů naznačuje, že léčivý přípravek může vyvolat další erytém, pravděpodobně v důsledku podráždění kůže. Kromě toho byl ve většině případů erytém doprovázen příznaky, které se u rosacey neočekávají, což dále dokládá úlohu příčinného vztahu mezi tímto léčivým přípravkem a rozvojem erytému.

Proto, s ohledem na údaje předložené v zhodnocené(ých) PSUR, výbor PRAC usoudil, že změny v údajích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující ivermektin (topické podání) jsou odůvodněné.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se ivermektinu (topické podání) zastává skupina CMDh stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících ivermektin zůstává nezměněný pod podmínkou, že v údajích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna registrace přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další přípravky s obsahem ivermektinu (topické podání) nebo jsou takovéto přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

Příloha II

Změny v textech doprovázejících léčivé přípravky

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů údajů o přípravku (nový text **podtržený a tučným písmem**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinek má být vložen do třídy orgánových systémů Poruchy kůže a podkožní tkáně s frekvencí není známo:

Erytém

Příbalová informace

- Bod 4

Následující nežádoucí účinek má být vložen s frekvencí není známo:

Nežádoucí účinek s frekvencí není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- Zčervenání

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červnu 2016
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	6. srpna 2016
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	1. října 2016

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om ivermectin (topisk anvendelse) blev følgende videnskabelige konklusioner draget:

66 tilfælde af erytem, erytematøst udslæt eller erytem på anvendelsesstedet, der forekom i perioden, blev gennemgået (ingen yderligere tilfælde blev rapporteret kumulativt). Der var 43 medicinsk bekræftede tilfælde med en positiv indstilling af behandlingen og 6 tilfælde med en positiv genoptagelse af behandlingen. Selvom erytem også er en del af den underliggende sygdom, der behandles med ivermectin, viser gennemgangen af data, at lægemidlet kan forårsage yderligere rødme, som sandsynligvis skyldes hudirritation. Desuden var erytem i de fleste tilfælde ledsaget af symptomer, som ikke forventes sammen med rosacea, hvilket yderligere bestyrker årsagssammenhængen mellem lægemidlet og udviklingen af erytem.

Ud fra de data, der blev forelagt i den gennemgåede PSUR/de gennemgåede PSUR'er, fandt PRAC derfor, at ændringerne af produktinformationen for lægemidler, der indeholder ivermectin (topisk anvendelse), var berettigede.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for ivermectin (topisk anvendelse) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder ivermectin (topisk anvendelse), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende ivermectin (topisk anvendelse) allerede er godkendt eller i fremtiden søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at markedsføringstilladelserne for dette lægemiddel/disse lægemidler ændres i overensstemmelse hermed.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/-midler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med understregning og fed skrift, sletted tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes under systemorganklassificeringen hud og subkutane væv med hyppighed ikke kendt:

Erytem

Indlægsseddel

- Punkt 4

Følgende bivirkning skal tilføjes med hyppighed ikke kendt:

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Rødme

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	Juni 2016 CMDh-møde
Oversættelserne af bilagene til indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	06 august 2016
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	01 oktober 2016

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des Beurteilungsberichts des PRAC im PSUR-Bewertungsverfahren für Ivermectin (zur topischen Anwendung) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Sechshundsechzig (66) Fälle von Erythem, erythematösem Hautausschlag oder Erythem an der Applikationsstelle, die während des Berichtszeitraums gemeldet wurden, wurden überprüft (es wurden keine zusätzlichen Fälle kumulativ berichtet). Es gab 43 medizinisch bestätigte Fälle mit einer positiven Dechallenge und 6 mit einer positiven Rechallenge. Obwohl ein Erythem auch Symptom der Grunderkrankung, die mit Ivermectin behandelt wird, sein kann, weist die Überprüfung der Daten darauf hin, dass das Arzneimittel eine zusätzliche Rötung hervorrufen kann, wahrscheinlich aufgrund einer Reizung der Haut. Darüber hinaus war das Erythem in den meisten Fällen von Symptomen begleitet, die im Zusammenhang mit einer Rosazea nicht zu erwarten sind. Dies unterstützt den Kausalzusammenhang zwischen dem Arzneimittel und der Entwicklung eines Erythems.

Daher war der PRAC angesichts der im Zuge der PSUR-Bewertungsverfahren vorgelegten Daten der Auffassung, dass Änderungen der Produktinformationen von Arzneimitteln, die Ivermectin (zur topischen Anwendung) enthalten, erforderlich sind.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Ivermectin (zur topischen Anwendung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff Ivermectin (zur topischen Anwendung) enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen unverändert ist.

Die CMDh gelangt zu der Schlussfolgerung, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Ivermectin (zur topischen Anwendung) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformationen aufzunehmende Änderungen (neuer Text **ist unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit unbekannter Häufigkeit aufgenommen werden:

Erythem

Packungsbeilage

- Abschnitt 4

Die folgende Nebenwirkung sollte mit unbekannter Häufigkeit aufgenommen werden:

Nicht bekannte Nebenwirkung (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Rötung

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juni 2016
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	6. August 2016
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	1. Oktober 2016

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την ιβερμεκτίνη (για τοπική χρήση), τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Εξετάστηκαν εξήντα έξι περιστατικά ερυθήματος, ερυθματώδους εξανθήματος ή ερυθήματος στο σημείο εφαρμογής που καταγράφηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου (δεν αναφέρθηκαν επιπλέον περιστατικά αθροιστικά). Υπήρχαν 43 ιατρικώς επιβεβαιωμένα περιστατικά με θετική παύση πρόκλησης και 6 με θετική επαναπρόκληση. Παρόλο που το ερύθημα αποτελεί επίσης σύμπτωμα της υποκείμενης νόσου για τη θεραπεία της οποίας χορηγείται ιβερμεκτίνη, η εξέταση των δεδομένων υποδηλώνει ότι το φαρμακευτικό προϊόν ενδέχεται να προκαλέσει πρόσθετη ερυθρότητα, πιθανώς λόγω του ερεθισμού του δέρματος. Επιπλέον, στα περισσότερα περιστατικά, το ερύθημα συνοδευόταν από συμπτώματα που δεν αναμένονται σε περίπτωση ροδόχρου ακμής, γεγονός που υποστηρίζει περαιτέρω την ύπαρξη αιτιώδους σχέσης μεταξύ του φαρμακευτικού προϊόντος και της ανάπτυξης ερυθήματος.

Συνεπώς, ενόψει των δεδομένων που παρουσιάζονται στο πλαίσιο των αναθεωρημένων PSUR, η PRAC έκρινε ότι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ιβερμεκτίνη (για τοπική χρήση) ήταν δικαιολογημένες.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την ιβερμεκτίνη (για τοπική χρήση), η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ων) που περιέχει (-ουν) ιβερμεκτίνη (για τοπική χρήση) παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η (οι) άδεια (-ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ, πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ιβερμεκτίνη (για τοπική χρήση) και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά οι εν λόγω άδειες κυκλοφορίας να τροποποιηθούν αναλόγως.

Παράρτημα ΙΙ

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου (-ων)
φαρμακευτικού (-ών) προϊόντος (-ων)**

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των Πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγράφη)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.8

Πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια στην κατηγορία/οργανικό σύστημα «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» με συχνότητα μη γνωστή:

Ερύθημα

Φύλλο οδηγιών χρήσης

- Παράγραφος 4

Πρέπει να προστεθεί η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια με συχνότητα μη γνωστή:

Μη γνωστή ανεπιθύμητη ενέργεια (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Ερυθρότητα

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh τον Ιούνιο του 2016
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	06 Αυγούστου 2016
Εφαρμογή της γνώμης από τα Κράτη Μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	01 Οκτωβρίου 2016

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones
de las autorizaciones de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para ivermectina (uso tópico), las conclusiones científicas son las siguientes:

Se revisaron 66 casos de eritema, erupción eritematosa o eritema en la zona de aplicación obtenidos durante el periodo de referencia (no se notificaron casos acumulados adicionales). 43 casos fueron confirmados clínicamente con una retirada positiva del medicamento y 6 con una reexposición positiva. Aunque el eritema también forma parte de la enfermedad subyacente tratada con ivermectina, la revisión de los datos sugiere que el medicamento puede causar enrojecimiento adicional, probablemente debido a la irritación de la piel. Además, en la mayoría de los casos, el eritema estuvo acompañado de síntomas inesperados con rosácea, lo que corrobora aún más la relación causal entre el medicamento y la aparición de eritema.

Por tanto, teniendo en cuenta los datos presentados en el (los) PSUR revisado(s), el PRAC consideró que los cambios en la información del producto de los medicamentos con ivermectina (uso tópico) estaban justificados.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos por los que se recomienda la modificación de las condiciones de la(s) Autorización(es) de Comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para ivermectina (uso tópico), el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen el (los) principio activo(s) ivermectina (uso tópico) no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen ivermectina (uso tópico) y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que las correspondientes autorizaciones de comercialización se modifiquen en consecuencia.

Anexo II

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s)
autorizado(s) por procedimiento nacional**

Modificaciones que se deben incluir en las secciones pertinentes relevantes de la información del producto (texto nuevo **subrayado y en negrita**, texto eliminado ~~tachado~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- Sección 4.8.

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés) trastornos de la piel y del tejido subcutáneo con frecuencia no conocida:

Eritema

Prospecto

- Sección 4

Se debe añadir la siguiente reacción adversa con frecuencia no conocida:

Efecto adverso con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Enrojecimiento

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación del dictamen

Adopción del acuerdo del CMDh:	Junio de 2016 Reunión del CMDh
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	6/08/2016
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	1/10/2016

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet ivermektiini (paikseks kasutamiseks) perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised.

Perioodi jooksul esines kuuskümmend kuus nahapunetuse, erütematoosse lööbe või manustamiskoha punetuse juhtu (täiendavaid juhtusid kumulatiivselt ei esinenud). 43 meditsiiniliselt kinnitatud juhtumi korral taandus kõrvaltoime mõju ravimi ärajätmisel ja 6 juhul esines kõrvaltoime taasteke ravi uuesti alustamisel. Kuigi nahapunetus on ka ivermektiiniga ravitava põhihaiguse osa, näitab andmete analüüs, et ravim võib tõenäoliselt nahaärritusest tingituna põhjustada täiendavat punetust. Lisaks kaasnes enamikul juhtudel nahapunetus, mis pole *rosacea* puhul ootuspärane, ning mis toetab täiendavalt ravimi ja nahapunetuse tekke vahelist põhjuslikku seost.

Seega, võttes arvesse perioodilistes ohutusaruannetes esitatud andmeid, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et ivermektiini (paikseks kasutamiseks) sisaldavate ravimite ravimiteabe muutmine oli õigustatud.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamiskomitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Ivermektiini (paikseks kasutamiseks) kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et ivermektiini (paikseks kasutamiseks) sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusaruande hinnangus käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele ivermektiini (paikseks kasutamiseks) sisaldavatele ravimitele, soovitab inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm ka nende müügilube vastavalt muuta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbikriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.8

Organsüsteemi klassi naha ja nahaaluskoe kahjustused tuleb lisada järgmine teadmata esinemissagedusega kõrvaltoime:

Nahapunetus

Pakendi infoleht

- Lõik 4

Lisada tuleb järgmine kõrvaltoime, mille esinemissagedus pole teada:

Teadmata kõrvaltoime (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

– Punetus

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek juuni 2016
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	6. august 2016
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	1. oktoober 2016

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt (paikalliseen käyttöön tarkoitettua) ivermektiiniä koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Jakson aikana tutkittiin kuuttakymmentäkuutta tapausta, joissa oli ilmennyt eryteemaa, punoittavaa ihottumaa tai levityskohdan eryteemaa (lisätapauksia ei raportoitu kumulatiivisesti).

43 lääketieteellisesti vahvistetun tapauksen oireet hävisivät altistuksen lopettamisen jälkeen (positive dechallenge) ja 6 tapauksessa oireet uusivat, kun valmisteeseen käyttö aloitettiin uudelleen (positive rechallenge). Vaikka eryteema on myös osa ivermektiinillä hoidettavaa perussairautta, tietojen tarkastelu viittaa siihen, että lääkevalmiste voi lisätä punoitusta, mahdollisesti ihon ärtymisen vuoksi. Lisäksi useimmissa tapauksissa eryteemaan liittyi oireita, joita ei odoteta esiintyvän ruusufinnin yhteydessä, mikä tukee edelleen lääkevalmisteen ja eryteeman kehittymisen välistä syy-seuraussuhdetta.

Sen vuoksi tarkistetu(i)ssa PSUR-raport(e)issa esitettyjen tietojen valossa PRAC toteaa, että muutokset (paikalliseen käyttöön tarkoitettua) ivermektiiniä sisältävien lääkevalmisteiden tuotetietoihin ovat aiheellisia.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

(Paikalliseen käyttöön tarkoitettua) ivermektiiniä koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että (paikalliseen käyttöön tarkoitettua) ivermektiiniä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin (paikalliseen käyttöön tarkoitettua) ivermektiiniä sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee muuttamaan niidenkin myyntilupia vastaavasti.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on ~~yliviivattu~~)

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.8

Seuraava haittavaikutus on lisättävä elinjärjestelmäluokituksen iho- ja ihonalaiskudossairauksiin esiintymistiheydeltään tuntemattomiin haittavaikutuksiin:

eryteema

Pakkausseloste

- Kohta 4

Seuraava haittavaikutus on lisättävä esiintymistiheydeltään tuntemattomiin haittavaikutuksiin:

Tuntematon haittavaikutus (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- punoitus

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous kesäkuu 2016
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	6. elokuuta 2016
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	1. lokakuuta 2016

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'ivermectine (usage topique), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Soixante-six cas d'érythème, de rash érythémateux ou d'érythème au site d'application signalés pendant la période ont été étudiés (aucun cas supplémentaire n'a été signalé de manière cumulative). Quarante-trois cas confirmés médicalement ont présenté un dechallenge positif et six cas ont présenté un rechallenge positif. Bien que l'érythème fasse également partie de la maladie sous-jacente traitée par l'ivermectine, l'étude des données suggère que ce médicament peut provoquer des rougeurs supplémentaires, certainement en raison d'une irritation cutanée. De plus, dans la plupart des cas, l'érythème était accompagné de symptômes non attendus dans la rosacée, ce qui supporte davantage la relation de causalité entre le médicament et l'apparition d'un érythème.

Par conséquent, d'après les données présentées dans le(s) PSUR examiné(s), le PRAC a estimé que les modifications de l'information produit des médicaments contenant l'ivermectine (voie topique) étaient justifiées.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la / des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'ivermectine (voie topique), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'ivermectine (voie topique) est inchangé sous réserve des modifications proposées de l'information produit.

Le CMDh a abouti à la conclusion que la ou les autorisations de mise sur le marché des médicaments, dans le cadre de cette évaluation unique des PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant l'ivermectine (voie topique) sont actuellement autorisés dans l'UE ou feront l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande la modification des termes de ces autorisations de mise sur le marché en conséquence.

Annexe II

**Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des
médicaments autorisés au niveau national**

Modifications à apporter aux rubriques concernées de l'information produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté dans la classe de systèmes d'organes « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », avec une fréquence indéterminée :

Érythème

Notice

- Rubrique 4

L'effet indésirable suivant doit être ajouté avec une fréquence indéterminée :

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

– Rougeur

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Juin 2016 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	6 août 2016
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché) :	1 ^{er} octobre 2016

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 ivermektin (topikalna primjena), znanstveni zaključci su sljedeći:

Tijekom razdoblja pregledano je prikupljenih šezdeset šest slučajeva eritema, eritematoznog osipa ili eritema na mjestu primjene (kumulativno nisu prijavljeni dodatni slučajevi). Bilo je 43 medicinski potvrđena slučaja povlačenja nuspojava nakon prekida davanja lijeka (pozitivan *dechallenge*) i 6 slučajeva ponovne pojave nuspojave kod ponovnog davanja lijeka (pozitivan *rechallenge*). Iako je eritem također dio podležće bolesti koja se liječi s ivermektinom, pregled podataka pokazuje da lijek može izazvati dodatno crvenilo, vjerojatno uslijed iritacije kože. Osim toga, u većini slučajeva, eritem prate simptomi koji se ne očekuju s rozaceom, što dodatno podržava postojanje uzročne veze između lijeka i razvoja eritema.

Stoga, u pogledu podataka prikazanih u pregledanim PSUR-evima, PRAC smatra da su izmjene u informacijama o lijeku za lijekove koji sadrže ivermektin (topikalna primjena), opravdane.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za ivermektin (topikalna primjena), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) ivermektin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio odgovarajuću izmjenu odobrenja za stavljanje lijeka u promet za dodatne lijekove koji sadrže ivermektin (topikalna primjena), trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

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

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

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.8

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva“ unutar klasifikacije organskih sustava s učestalošću „Nepoznato“:

Eritem

Uputa o lijeku

- Dio 4

Sljedeću nuspojavu potrebno je dodati s učestalošću „Nepoznato“:

Nuspojava nepoznate učestalosti (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- Crvenilo

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u lipnju 2016
Dostavljanje prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	6. kolovoza 2016.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	1. listopada 2016.

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilanciái kockázatértékelési bizottságnak (PRAC) a topikálisan alkalmazandó ivermektinre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az időszakban 66 esetet értékelték, mely esetek között szerepelt erythema, erythematosus bőrkiütés és az alkalmazás helyén fellépő erythema (nem érkezett jelentés további esetekről). 43 orvosilag igazolt eset volt, ahol a gyógyszer megvonásakor a mellékhatások megszűntek, és a gyógyszer újbóli megkezdése 6 esetben vezetett a mellékhatások újbóli megjelenéséhez. Habár az erythema az ivermektinnel kezelni kívánt alapbetegségnek is része, az adatok áttekintése arra utal, hogy a gyógyszer további bőrpírt okozhat, feltehetően bőrirritáció következtében. Továbbá a legtöbb esetben az erythemához olyan tünetek is társultak, amelyek nem jellemzőek a rosaceára, ami még inkább alátámasztja a gyógyszer és az erythema kialakulása közötti oksági viszonyt.

Ezért az áttekintett időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben bemutatott adatok ismeretében a Farmakovigilanciái kockázatértékelő bizottságnak az a véleménye, hogy a topikálisan alkalmazandó ivermektint tartalmazó gyógyszerek kísérőiratainak módosításai indokoltak.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosításokat javasló indoklás

A topikálisan alkalmazandó ivermektinre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a topikálisan alkalmazandó ivermektint tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, topikálisan alkalmazandó ivermektint tartalmazó gyógyszerek, amelyek jelenleg engedélyezettek az EU-ban, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik, a CMDh javasolja, hogy ezek forgalomba hozatali engedélyeit is ennek megfelelően módosítsák.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.8 pont

A következő mellékhatást kell felvenni „A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszer-kategóriába, nem ismert gyakorisággal:

Erythema

Betegtájékoztató

- 4. pont

A következő mellékhatást kell felvenni, nem ismert gyakorisággal:

Nem ismert gyakoriságú mellékhatás (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- Bőrpír

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2016. júniusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2016. augusztus 6.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2016. október 1.

Viðauki I

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum
markaðsleyfanna**

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir ívermectín (staðbundin notkun) eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Sextíu og sex tilfelli af roðapötum, roðapotsútbrotum eða roða á meðferðarsvæði sem fram komu á tímabilinu voru endurskoðuð (ekki var tilkynnt um fleiri tilfelli til viðbótar). Um var að ræða 43 læknisfræðilega staðfest tilfelli þar sem tilkynnt var um bata á einkennum þegar meðferð var hætt (positive dechallenge) og 6 tilvik þar sem aukaverkun kom aftur fram við töku sama lyfs (positive rechallenge) eftir að meðferð hafði verið stöðvuð. Þrátt fyrir að roðapöt séu einnig hluti af undirliggjandi sjúkdómi sem meðhöndlaður er með ívermectíni, benti endurskoðun upplýsinga til þess að lyfið geti valdið frekari roða, líklega vegna ertingar í húð. Að auki voru roðapöt í flestum tilfellum samhliða einkennum sem ekki var gert ráð fyrir í tilfellum rósroða, sem styður frekar orsakatengsl milli lyfsins og þróunar roðapóta.

Í ljósi gagna sem tilgreind eru í PSUR-skýrslu(m) sem nefndin hefur farið yfir telur PRAC því að breytingar á lyfjaupplýsingum sem innihalda ívermectín (staðbundin notkun) eigi rétt á sér.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins / markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir ívermectín (staðbundin notkun) telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda ívermectín (staðbundin notkun), sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að markaðsleyfum annarra lyfja, sem innihalda ívermectín (staðbundin notkun) og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, verði breytt til samræmis.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kaffli 4.8

Bæta á við eftirtalinni aukaverkun undir líffæraflokknum Húð og undirhúð með tíðninni tíðni ekki þekkt:

Roðabot

Fylgiseðill

- Kaffli 4

Eftirfarandi aukaverkun skal bæta við með tíðni ekki þekkt:

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Roði

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur júní 2016
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	6. ágúst 2016
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	1. október 2016

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto del rapporto di valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) sui Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) riguardanti ivermectina (per uso topico), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Sono stati esaminati 66 casi di eritema, esantema eritematoso o eritema in sede di applicazione segnalati durante il periodo (nel report non sono stati cumulati casi aggiuntivi). I casi clinicamente confermati con esito positivo alla sospensione sono stati 43 e 6 con esito positivo alla ripresa. Anche se l'eritema fa parte della malattia di base trattata con ivermectina, la revisione dei dati suggerisce che questo medicinale può causare un ulteriore arrossamento, probabilmente dovuto a irritazione della cute. Inoltre, nella maggior parte dei casi, all'eritema si sono accompagnati sintomi non attesi con la rosacea, il che fornisce un ulteriore supporto alla correlazione causale tra il medicinale e lo sviluppo dell'eritema.

Pertanto, di fronte ai dati presentati nel/i PSUR esaminato/i, il PRAC ha considerato necessario l'apporto di modifiche alle informazioni sui medicinali che contengono ivermectina (per uso topico).

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'/delle autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche relative a ivermectina (per uso topico), il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/dei medicinale/i contenente/i ivermectina (per uso topico) non sia mutato, purché siano apportate le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh è giunto alla conclusione che le autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto della valutazione di questo singolo PSUR debbano essere modificate. Il CMDh raccomanda che le autorizzazioni all'immissione in commercio, relative ad altri medicinali contenenti ivermectina (per uso topico) attualmente autorizzati o che saranno autorizzati in futuro nella UE siano modificate di conseguenza.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul prodotto del/dei medicinale/i autorizzato/i
a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

Alla Classificazione per Sistemi e Organi "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" si deve aggiungere la seguente reazione avversa con frequenza non nota:

Eritema

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4

Si deve aggiungere il seguente effetto indesiderato con frequenza non nota:

Effetto indesiderato non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Arrossamento

Allegato III

Calendario per l'attuazione del presente parere

Calendario per l'attuazione del parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di giugno 2016
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	6 agosto 2016
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	1 ottobre 2016

I priedas

**Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos
pažymėjimų (-ų) sąlygas**

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atlikto ivermektino (vartojamo lokaliai) periodiškai atnaujinamų saugumo protokolų (PASP) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Peržiūrėti šešiasdešimt šeši eritemos, eriteminio išbėrimo arba vartojimo vietos eritemos atvejai, apie kuriuos pranešta per šį laikotarpį (apie juos pranešta bendrai). Nustatyti 43 mediciniškai patvirtinti atvejai, kai nutraukus vaistą nepageidaujami reiškiniai išnyko, ir 6 atvejai, kai nepageidaujami reiškiniai vėl pasireiškė vaistą pradėjus vartoti iš naujo. Nors eritema yra ivermektinu gydomos ligos dalis, peržiūrėjus duomenis nustatyta, kad vaistinis preparatas gali sukelti papildomą paraudimą, greičiausiai pasireiškiantį dėl odos dirginimo. Be to, daugeliu atvejų su eritema pasireiškė ir simptomų, kurių esant rožinei nesitikima, dėl ko patvirtinamas priežastinis ryšys tarp vaistinio preparato ir eritemos atsiradimo.

Todėl, atsižvelgiant į duomenis, pateiktus peržiūrėtuose PASP, PRAC nusprendė, kad vaistinio preparato, kurio sudėtyje yra ivermektino (vartojamo vietiškai), informacijos pakeitimai yra pagrįsti.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [CMD(h)] pritaria PRAC mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl ivermektino (vartojamo vietiškai), CMD(h) laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra ivermektino (vartojamo vietiškai), naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros PASP vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra ivermektino (vartojamo vietiškai), arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, CMD(h) rekomenduoja atitinkamai pakeisti tokių vaistinių preparatų registracijos pažymėjimų sąlygas.

II priedas

Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų) informacinių dokumentų pakeitimai

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas pabrauktas ir paryškintas, ištrintas tekstas ~~perbrauktas~~).

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.8 skyrius

Toliau nurodyta nepageidaujama reakcija turi būti įtraukta į organų sistemų klasės skiltį „Odos ir poodinio audinio sutrikimai“, o jos dažnis turi būti nurodytas kaip nežinomas.

Eritema.

Pakuotės lapelis

- 4 skyrius

Turi būti įtraukta toliau nurodyta nepageidaujama reakcija, o jos dažnis turi būti nurodytas kaip nežinomas.

Nežinomas šalutinis poveikis (dažnis negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- Paraudimas.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas CMDh	2016 m. birželio mėn. CMDh posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2016 m. rugpjūčio 6 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2016 m. spalio 1 d.

I pielikums

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu
izmaiņu pamatojums**

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC) novērtējuma ziņojumu par ivermektīnu (lokālai lietošanai), periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Izskatīšanas periodā reģistrēti sešdesmit seši eritēmas, eritematozu izsitumu vai uzklāšanas vietā radušās eritēmas gadījumi (kumulatīvi nav ziņots par papildu gadījumiem). Bijuši 43 medicīniski apstiprināti gadījumi ar pozitīvu reakciju uz zāļu lietošanas pārtraukšanu un 6 gadījumi ar pozitīvu reakciju uz atkārtotu zāļu nozīmēšanu. Kaut arī eritēma ir viens no pamatslimības simptomiem, kas tiek ārstēts ar ivermektīnu, pārskatīšanas dati liecina, ka zāles var izraisīt papildu apsārtumu, iespējams, ādas kairinājuma dēļ. Turklāt vairākumā gadījumu eritēmu pavadījuši rozācijai netipiski simptomi, kas vēl jo vairāk apliecina cēloņsakarību starp zālēm un eritēmas attīstību.

Tāpēc, ņemot vērā PADZ ziņojumā redzamos datus, PRAC uzskatīja, ka izmaiņas informācijā zālēm, kas satur ivermektīnu (lokālai lietošanai), ir pamatotas.

Humāno zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human – CMDh) piekrīt PRAC zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par ivermektīnu (lokālai lietošanai), CMDh uzskata, ka ieguvumu un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu ivermektīnu (lokālai lietošanai), ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka šī PADZ vienotā novērtējuma ietvaros ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur ivermektīnu (lokālai lietošanai), vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, CMDh iesaka attiecīgi mainīt šo zāļu reģistrācijas nosacījumus.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.8. apakšpunkts

Pie orgānu sistēmu klases (OSK) ādas un zemādas audu bojājumi, ar biežumu - nav zināms, jāpievieno šādas blakusparādības:

Eritēma

Lietošanas instrukcija

- 4. punkts

Jāpievieno šādas blakusparādības ar biežumu – nav zināms:

Blakusparādības, kuru biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Apsārtums

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

CMDh vienošanās pieņemšana	2016. gads, jūnijs CMDh sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	06/08/2016
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	01/10/2016

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat tqegħid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal ivermectin (użu topiku), il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

Sitta u sittin każ ta' eritema, raxx eritematuż jew eritema fis-sit tal-applikazzjoni miksubin matul il-perjodu ġew riveduti (l-ebda każijiet addizzjonali ma irrappurtati b'mod kumulattiv). Kien hemm 43 każ ikkonfermat medikament dechallenge pożittiv u 6 b'rechallenge pożittiv. Għalkemm l-eritema hi wkoll parti mill-marda sottostanti kkurata b'ivermectin, ir-reviżjoni tad-dejta tissuggerixxi li l-prodott mediċinali jista' jikkawża ħmura addizzjonali, probabbilment minħabba l-irritazzjoni tal-ġilda. Barra minn hekk, fil-biċċa l-kbira tal-każijiet, l-eritema kienet akkumpanjata minn sintomi li mhumie x mistennija ma' rosacea. Dan jappoġġja b'mod addizzjonali r-rwol tar-relazzjoni kawżali bejn il-prodott mediċinali u l-iżvilupp tal-eritema.

Għalhekk, fid-dawl tad-dejta pprezentata fil-PSUR(s) riveduti, il-PRAC ikkunsidra li l-bidliet fl-informazzjoni tal-prodott tal-prodotti mediċinali li fihom ivermectin (użu topiku), kienu ġġustifikati.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal ivermectin (użu topiku) is-CMDh huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom ivermectin (użu topiku) mhuw iex mibdul sugġett għall-bidliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti taħt is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom ivermectin (użu topiku) huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma sugġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq bħal dawn jiġu varjati kif xieraq.

Anness II

**Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali
awtorizzat(i) fuq livell nazzjonali**

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott (it-test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imħassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied taħt I-SOC Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda bi frekwenza mhux magħrufa:

Eritema

Fuljett ta' Tagħrif

- Sezzjoni 4

Ir-reazzjoni avversa li ġejja għandha tiżdied bi frekwenza mhux magħrufa:

Effett sekondarju mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli):

- Hmura

Anness III

Skeda ta' zmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Adozzjoni tal-pożizzjoni tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Ġunju 2016
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-pożizzjoni:	6 ta' Awwissu, 2016
Implimentazzjoni tal-pożizzjoni mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	1 ta' Ottubru, 2016

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 Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor ivermectine (topisch gebruik), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Zesenzestig gevallen van erytheem, rash erythemateus of erytheem op de toedieningsplaats, verkregen tijdens de periode van 22 maart tot 22 oktober 2015, werden beoordeeld (in aanvulling hierop werden geen extra gevallen gemeld). Er waren 43 medisch bevestigde gevallen met een positieve dechallenge en 6 met een positieve rechallenge. Hoewel erytheem tevens onderdeel is van de onderliggende aandoening die wordt behandeld met ivermectine, wijst beoordeling van de gegevens erop dat het geneesmiddel extra roodheid kan veroorzaken, waarschijnlijk door huidirritatie. Daarnaast ging erytheem in de meeste gevallen vergezeld van symptomen die niet worden verwacht bij rosacea, wat het oorzakelijk verband tussen het geneesmiddel en het ontstaan van erytheem verder ondersteunt.

Gelet op de gegevens gepresenteerd in de beoordeelde PSUR('s) oordeelde het PRAC daarom dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die ivermectine (topisch gebruik) bevatten, gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

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 ivermectine (topisch gebruik) is de CMD(h) van mening dat de baten-risico verhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) ivermectine (topisch gebruik) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die ivermectine (topisch gebruik) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

Bijlage II

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

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 moet worden toegevoegd aan de systeem/orgaanklasse huid- en onderhuidaandoeningen met frequentie niet bekend:

Erytheem

Bijsluiter

- Rubriek 4

De volgende bijwerking moet worden toegevoegd met de frequentie niet bekend:

Bijwerking met frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Roodheid

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juni 2016, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	6 augustus 2016
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	1 oktober 2016

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for ivermectin (lokal bruk) er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

66 tilfeller av erytem, erytematøst utslett eller erytem på påføringsstedet innhentet i løpet av perioden ble gjennomgått (ingen flere tilfeller ble rapportert kumulativt). Det var 43 medisinsk bekreftede tilfeller med positiv seponering og 6 med positiv provokasjon. Selv om erytem også er del av den underliggende sykdommen som behandles med ivermectin, tyder gjennomgangen av data på at legemidlet kan forårsake ytterligere rødhet, sannsynligvis på grunn av hudirritasjon. I tillegg var erytem i de fleste tilfeller fulgt av symptomer som ikke forventes med rosacea, noe som ytterligere støtter årsakssammenhengen mellom legemidlet og utviklingen av erytem.

Derfor, på bakgrunn av dataene i den/de gjennomgåtte periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR), anså PRAC at endringene i produktinformasjonen for legemidler som inneholder ivermectin (lokal bruk), var berettiget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for ivermectin (lokal bruk) mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder ivermectin (lokal bruk) er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder ivermectin (lokal bruk) er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningsprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at de aktuelle markedsføringstillatelsene endres tilsvarende.

Vedlegg II

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

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

Preparatomtale

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning skal legges til under systemorganklasse hud- og underhudssykdommer med hyppighet ikke kjent:

Erytem

Pakningsvedlegg

- Pkt. 4

Følgende bivirkning skal legges til med hyppighet ikke kjent:

Ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data)

- Rødhet

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Juni 2016 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	6. august 2016
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	1. oktober 2016

Aneks I

**Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń)
na dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

Biorąc pod uwagę raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących iwermektiny (do stosowania miejscowego), wnioski naukowe są następujące:

W okresie objętym oceną odnotowano sześćdziesiąt sześć przypadków wystąpienia rumienia, wysypki rumieniowej lub rumienia w miejscu podania (nie notowano narastająco żadnych dodatkowych przypadków). Odnotowano 43 medycznie potwierdzone przypadki z dodatnim efektem odstawienia i 6 przypadków z dodatnim efektem ponownego podania. Chociaż rumień jest także elementem podstawowego procesu chorobowego leczonego iwermektyną, z przeglądu danych wynika, że ten produkt leczniczy może powodować dodatkowe zaczerwienienie, prawdopodobnie wywołane podrażnieniem skóry. Ponadto w większości przypadków wraz z rumieniem występowały objawy niespodziewane dla trądziku różowatego, co dodatkowo potwierdza związek przyczynowy między stosowaniem produktu leczniczego a rozwojem rumienia.

W związku z tym, w świetle danych przedstawionych w poddanych ocenie raportach PSUR, komitet PRAC uznał, że uzasadnione jest wprowadzenie zmian do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających iwermektynę (do stosowania miejscowego).

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących iwermektiny (do stosowania miejscowego) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną iwermektynę (do stosowania miejscowego) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające iwermektynę (do stosowania miejscowego) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca ich odpowiednią zmianę.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktów leczniczych dopuszczonych
do obrotu w drodze procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.8

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii klasyfikacji układów i narządów (SOC) „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” z częstością „nieznana”

Rumień

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 4

Następujące działanie niepożądane należy dodać z częstością „nieznana”:

Działanie niepożądane o nieznanej częstości występowania (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

– Zaczerwienienie

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w czerwcu 2016 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	6 sierpnia 2016 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	1 października 2016 r.

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos de
autorização de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para ivermectina (uso tópico), as conclusões científicas são as seguintes:

Foram revistos sessenta e seis casos de eritema, erupção eritematosa ou eritema no local de aplicação recolhidos durante o período (não foram notificados casos adicionais cumulativamente). Foram confirmados medicamente 43 casos de melhoria após suspensão do fármaco e 6 casos de recorrência ao retomar o fármaco. Embora o eritema seja um componente subjacente da doença que é tratado com a ivermectina, a análise dos dados sugere que este medicamento pode causar rubor adicional, provavelmente devido à irritação da pele. Adicionalmente, na maioria dos casos, o eritema foi acompanhado por sintomas que não são esperados na rosácea, reforçando a relação causal entre o medicamento e o desenvolvimento de eritema.

Por conseguinte, tendo em conta os dados apresentados no(s) RPS revistos, o PRAC considerou que se justificavam as alterações na informação dos medicamentos que contêm ivermectina (uso tópico).

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas à ivermectina (uso tópico), o CMDh considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contêm ivermectina (uso tópico) se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm ivermectina (uso tópico) estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os termos de tais autorizações de introdução no mercado sejam alterados em conformidade.

Anexo II

Alterações à Informação do Medicamento ou do(s) medicamento(s) autorizado(s) nacionalmente

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das características do medicamento

- Secção 4.8

A reação adversa seguinte deve ser adicionada na CSO «afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos» com frequência desconhecida:

Eritema

Folheto informativo

- Secção 4

A reação adversa seguinte deve ser adicionada com frequência desconhecida:

Efeito secundário desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Rubor

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de junho de 2016
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	6 de agosto de 2016
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	1 de outubro de 2016

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru ivermectină (utilizare topică), concluziile științifice sunt următoarele:

Au fost evaluate șaiszeci și șase de cazuri remise de eritem, erupție eritematoasă sau eritem la nivelul locului de aplicare pe perioada vizată (nu au fost raportate cumulativ cazuri suplimentare). Au fost înregistrate 43 de cazuri confirmate din punct de vedere medical cu întrerupere pozitivă a administrării și 6 cazuri cu reluare pozitivă a administrării. Cu toate că eritemul se asociază cu afecțiunea subiacentă tratată cu ivermectină, analiza datelor sugerează că medicamentul poate provoca eritem suplimentar, probabil datorită iritației cutanate. În plus, în majoritatea cazurilor, eritemul a fost însoțit de simptome care nu se asociază în mod normal cu rozaceea, ceea ce susține în mod suplimentar rolul relației de cauzalitate între medicament și dezvoltarea eritemului.

Prin urmare, pe baza datelor prezentate în RPAS, PRAC a considerat că trebuie efectuate modificări la informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin ivermectină (utilizare topică).

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru ivermectină (utilizare topică), CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin ivermectină (utilizare topică) este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la produs.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin ivermectină (utilizare topică) sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca aceste autorizații de punere pe piață să fie modificate în mod corespunzător.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din informațiile referitoare la medicament (textul nou este subliniat și îngroșat, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată la ASO afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat, cu frecvență necunoscută:

Eritem

Prospect

- Pct. 4

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată cu frecvență necunoscută:

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Roseată

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh iunie 2016
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	06 august 2016
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	01 octombrie 2016

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia{rozhodnutí} o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie rizík liekov (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre ivermektín (lokálne použitie) sú vedecké závery nasledovné:

V posudzovanom období bolo hlásených šesťdesiatšesť prípadov erytému, erytematóznej vyrážky alebo erytému na mieste aplikácie (žiadne ďalšie prípady neboli hlásené kumulatívne). Bolo hlásených 43 lekárske potvrdených prípadov s pozitívnou reakciou po vysadení lieku a 6 prípadov s pozitívnou reakciou po opätovnom použití lieku. Aj keď erytém je zároveň súčasťou základného ochorenia liečeného ivermektínom, preskúmanie údajov naznačuje, že liek môže spôsobovať ďalšie sčervenanie, pravdepodobne v dôsledku podráždenia pokožky. Okrem toho bol erytém vo väčšine prípadov sprevádzaný prejavmi, ktoré sa pri ružienke neočakávajú, čo tiež podporuje príčinnú súvislosť medzi liekom a rozvojom erytému.

Výbor PRAC preto vzhľadom na údaje predložené v revidovanej PSUR usúdil, že zmeny v informáciách o liekoch obsahujúcich liečivo ivermektín (lokálne použitie) sú opodstatnené.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia {rozhodnutí} o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre ivermektín (lokálne použitie) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku {liekov} obsahujúceho {obsahujúcich} ivermektín (lokálne použitie) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie {rozhodnutia} o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má {majú} byť zmenené. CMDh odporúča takúto zmenu rozhodnutí o registrácii aj pre ďalšie lieky obsahujúce ivermektín (lokálne použitie), ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

**Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný <registrované> liek
<lieky>**

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.8

Do triedy orgánových systémov (SOC) Poruchy kože a podkožného tkaniva je potrebné pridať nasledujúcu nežiaducu reakciu s neznámou frekvenciou:

Erytém

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 4

Je potrebné pridať nasledujúcu nežiaducu reakciu s neznámou frekvenciou:

Vedľajší účinok s neznámou frekvenciou (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

– Sčervenanie

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh Jún 2016
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	06. august 2016
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	01. október 2016

Priloga I

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

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni rednih posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za ivermektin (topikalna uporaba) so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

V tem obdobju je bilo pregledanih šestinšestdeset primerov eritema, eritemskega izpuščaja in eritema na mestu nanosa (kumulativno niso poročali o drugih primerih). Bilo je 43 zdravniško potrjenih primerov izzvenetja simptomov po prekinitvi zdravljenja in 6 primerov ponovitve ob ponovni uporabi. Čeprav je eritem tudi del obstoječe bolezni, ki se zdravi z ivermektinom, pregled podatkov kaže, da zdravilo lahko povzroča dodatno rdečico, verjetno zaradi draženja kože. Poleg tega so v večini primerov eritem spremljali simptomi, ki jih pri rosacei ni pričakovati, kar še podpira vzročno povezavo med zdravilom in pojavom eritema.

Zato je odbor PRAC na podlagi podatkov, predloženih v pregledanih poročilih PSUR, presodil, da so potrebne spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo ivermektin (topikalna uporaba).

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembe pogojev dovoljenj(-a) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za ivermektin (topikalna uporaba) skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) učinkovino ivermektin (topikalna uporaba), nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenj(-a) za promet z zdravilom za zdravila, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če imajo dovoljenje za promet v EU tudi druga zdravila, ki vsebujejo ivermektin (topikalna uporaba), ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da se dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno spremenijo.

Priloga II

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

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:

eritem

Navodilo za uporabo

- Poglavje 4

Treba je dodati naslednji neželeni učinek z neznano pogostnostjo:

Neželeni učinek z neznano pogostnostjo (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- rdečica

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh junija 2016
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	6. avgust 2016
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	1. oktober 2016

Bilaga I

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande
för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande de periodiska säkerhetsuppdateringarna (PSUR) för ivermectin (topisk användning), dras följande vetenskapliga slutsatser:

Sextiosex fall av erytem, erytematösa utslag eller erytem på applikationsstället som uppstod under perioden granskades (inga ytterligare fall rapporterades kumulativt). Det fanns 43 medicinskt bekräftade fall med en positiv dechallenge och 6 med en positiv rechallenge. Trots att erytem även ingår i den bakomliggande sjukdomen som behandlats med ivermectin, tyder granskning av data på att läkemedlet kan orsaka ytterligare rodnad, troligen orsakad av hudirritation. Därtill åtföljdes erytem i de flesta fall av symtom som inte förknippas med rosacea, vilket ytterligare stöder kausaliteten mellan läkemedlet och utvecklingen av erytem.

Därför ansåg PRAC, med beaktande av presenterade data från de periodiska säkerhetsrapporterna, att ändring i produktinformationen för läkemedel som innehåller ivermectin (topisk användning), var berättigade.

CMD(h) instämmer iPRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för ivermectin (topisk användning) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller ivermectin (topisk användning) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller ivermectin (topisk användning) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

**Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet
(de nationellt godkända läkemedlen)**

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.8

Följande biverkningar ska läggas till under organsystemklassen "hud och subkutan vävnad", med "ingen känd frekvens":

Erytem

Bipacksedel

- Avsnitt 4

Följande biverkningar ska läggas till med "ingen känd frekvens":

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Rodnad

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Juni 2016 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	6 augusti 2016
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	1 oktober 2016