

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for adapalen er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

Det stigende antal indberetninger (dvs. $n=1.590$ i rapporteringsintervallet alene) af forbrændinger på påføringsstedet i kombination med den tilgængelige evidens, der er indsamlet fra syv spontane rapporter inden for EVDAS, anses for at underbygge en kausal sammenhæng mellem adapalen og forbrændinger på påføringsstedet. Forslaget til en opdatering underbygges yderligere af, at det også blev anbefalet at inkludere den foretrukne term, forbrænding på påføringsstedet, i produktresuméerne for adapalen-/benzylperoxid-holdige lægemidler i EU efter en PSUSA-procedure for denne kombination af aktive stoffer, som sluttede i rapporteringsintervallet for den aktuelle PSUR for adapalen. Overordnet set anses der at være tilstrækkelig evidens til at berettige en opdatering af produktresuméets punkt 4.8 med den foretrukne term forbrænding på påføringsstedet. Der bør også laves tilsvarende opdateringer i indlægssedlen punkt 4.

I rapporteringsintervallet lukkede Galderma signalet pigmenteringsforstyrrelser og klassificerede dette særlige sikkerhedsemne som en potentiel risiko, der ikke anses for at være væsentlig. I lyset af det store antal tilfælde af misfarvning af huden efter behandling med adapalen ($n=1.462$ tilfælde kumulativt), som indehaveren af markedsføringstilladelsen har modtaget, samt yderligere analyse af informationer fra tre spontane indberetninger og evidens, der præsenteres i studiet af Kang et al., anses der at være tilstrækkelig evidens fra forskellige datastrømme kombineret med biologisk sandsynlighed til at berettige en opdatering af produktresuméets punkt 4.8 samt tilsvarende opdateringer af indlægssedlens punkt 4 for adapalen i relation til pigmenteringsforstyrrelser (dvs. hypopigmentering, hyperpigmentering).

Alle indekstilfælde af forbrænding på påføringsstedet var hændelser i form af andengradsforbrændinger/kemiske forbrændinger af huden. Det menes derfor, at potentialet for alvorlige forbrændinger, specifikt andengradsforbrændinger, efter behandling med adapalen bør være afspejlet i produktinformationen.

I lyset af den alvorlige beskaffenhed af hændelserne anafylaksi og angioødem, der er observeret efter behandling med adapalen, og den sandsynlige tid indtil hændelsernes start, som er observeret ved de tilfælde, der er identificeret inden for EVDAS, samt potentialet for systemisk eksponering efter behandling med adapalen, anses der at være tilstrækkelig evidens til at berettige en opdatering af produktresuméets punkt 4.8 med tilsvarende opdateringer af indlægssedlen.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for adapalen er CMDh af den opfattelse, at benefit/riskforholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder adapalen, 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 adapalen allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

**Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte
lægemiddel/lægemidler**

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

- **Pkt. 4.8**

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Immunsystemet med hyppigheden ikke kendt: **anafylaktisk reaktion, angioødem.**

Følgende bivirkning(er) skal tilføjes under systemorganklassen Hud og subkutane væv med hyppigheden ikke kendt: **forbrænding på påføringsstedet, hypopigmentering af hud, hyperpigmentering af hud.**

Følgende tekst skal desuden inkluderes i punkt 4.8:

De fleste tilfælde af "forbrændinger på påføringsstedet" var overfladiske, men der er rapporteret tilfælde af andengradsforbrændinger.

Indlægsseddel

- **Pkt. 4**

Søg straks læge, hvis du bemærker et eller flere af følgende symptomer, da du muligvis vil have behov for akut behandling: Hævelse i ansigt, læber eller hals, som gør det svært at synke eller trække vejret, udslæt, kløe, nældefeber og svimmelhed. Dette kan være tegn på angioødem eller en alvorlig allergisk reaktion (hyppigheden er ikke kendt og kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- **Mørkfarvning af lys hud**
- **Lysfarvning af mørk hud**
- **Forbrænding på påføringsstedet**

Følgende tekst skal desuden inkluderes i punkt 4:

Der er rapporteret forbrændinger på påføringsstedet (fortrinsvis overfladiske forbrændinger, men også andengradsforbrændinger eller alvorlige forbrændinger).

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde marts 2019
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	11 maj 2019
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	10. juli 2019