

Anhang I

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

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Adapalen wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Die wachsende Zahl der Meldungen (d. h. $n = 1.590$ allein während des Meldeintervalls) von verbrennungsähnlichen Reaktionen an der Anwendungsstelle in Kombination mit verfügbaren Hinweisen aus sieben Spontanmeldungen im EVDAS gelten als Beleg für einen kausalen Zusammenhang zwischen Adapalen und verbrennungsähnlichen Reaktionen an der Anwendungsstelle. Der Vorschlag einer Aktualisierung wird weiterhin dadurch untermauert, dass empfohlen wurde, die Nebenwirkung „verbrennungsähnliche Reaktion an der Anwendungsstelle“ auch für die Wirkstoffkombination Adapalen/Benzoylperoxid in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen. Dies erfolgte im Anschluss an ein PSUSA-Verfahren zu dieser Wirkstoffkombination, das während des Berichtsintervalls für den aktuellen PSUR für Adapalen abgeschlossen wurde. Insgesamt ist man der Ansicht, dass ausreichend Belege vorliegen, die eine Ergänzung der Nebenwirkung „verbrennungsähnliche Reaktion an der Anwendungsstelle“ im Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels rechtfertigen. Entsprechende Aktualisierungen sind auch in Abschnitt 4 der Packungsbeilage vorzunehmen.

Während des Berichtsintervalls schloss Galderma ein Signal zu Pigmentstörungen und stufte dieses bestimmte Sicherheitsthema als ein nicht bedeutsames potenzielles Risiko ein. In Anbetracht der hohen Anzahl von Fällen, die beim Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu Hautverfärbungen in Zusammenhang mit Adapalen (kumulativ $n = 1.462$ Fälle) eingegangen sind, sowie einer weiteren Analyse der Daten aus drei Spontanmeldungen und der in der Studie von Kang et al. vorgelegten Evidenz ist man der Ansicht, dass es ausreichend Belege aus unterschiedlichen Datenquellen in Kombination mit einer biologischen Plausibilität gibt, um eine Aktualisierung des Abschnitts 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und entsprechende Aktualisierungen des Abschnitts 4 der Packungsbeilage für Adapalen bezüglich Pigmentstörungen (d. h. Hypopigmentierung, Hyperpigmentierung) zu rechtfertigen.

Alle Indexfälle von verbrennungsähnlichen Reaktionen an der Anwendungsstelle beschrieben Verbrennungen/chemische Verbrennungen der Haut zweiten Grades. Infolgedessen ist man der Auffassung, dass sich das Potenzial für schwere Verbrennungen, insbesondere Verbrennungen zweiten Grades, in Zusammenhang mit Adapalen in den Produktinformationen widerspiegeln sollten.

In Anbetracht der in Zusammenhang mit Adapalen beobachteten schwerwiegenden Ereignisse von Anaphylaxie und Angioödem, der plausiblen Zeit bis zum Einsetzen, die bei den im EVDAS identifizierten Fälle beobachtet wurde, und des Potenzials für eine systemische Exposition in Zusammenhang mit der Anwendung von Adapalen ist man der Ansicht, dass ausreichend Belege vorliegen, um eine Aktualisierung des Abschnitts 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und entsprechende Aktualisierungen der Packungsbeilage zu rechtfertigen.

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 Adapalen der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Adapalen enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Adapalen enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh den betreffenden Mitgliedstaaten und den Antragstellern/Zulassungsinhabern, diese Position der CMDh entsprechend zu berücksichtigen.

-

Anhang II

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

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

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- **Abschnitt 4.8**

Die folgende(n) unerwünschte(n) Wirkung(en) sollte(n) unter der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Immunsystems“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:
anaphylaktische Reaktion, Angioödem

Die folgende(n) unerwünschte(n) Wirkung(en) sollte(n) unter der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden: **Verbrennungsähnliche Reaktion an der Anwendungsstelle, Hypopigmentierung der Haut, Hyperpigmentierung der Haut**

Der folgende Text sollte ebenfalls in Abschnitt 4.8 aufgenommen werden:

In den meisten Fällen handelte es sich bei „Verbrennungsähnliche Reaktion an der Anwendungsstelle“ um oberflächliche verbrennungsähnliche Reaktionen; es wurden jedoch auch Fälle mit verbrennungsähnlichen Reaktionen zweiten Grades beschrieben.

Packungsbeilage

- **Abschnitt 4**

Wenden Sie sich umgehend an einen Arzt, wenn Sie eine der folgenden Beschwerden bemerken – möglicherweise benötigen Sie dringende ärztliche Behandlung: Schwellung von Gesicht, Lippen oder Rachen, die zu Schluck- oder Atembeschwerden führen, sowie Hautausschlag, Juckreiz, Nesselsucht und Schwindel. Dies könnten Anzeichen eines Angioödems oder einer schweren allergischen Reaktion sein (Häufigkeit nicht bekannt, auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- **Dunkelfärbung heller Haut**
- **Aufhellung dunklerer Haut**
- **Verbrennungsähnliche Reaktion an der Anwendungsstelle**

Der folgende Text sollte ebenfalls in Abschnitt 4 aufgenommen werden:

Es wurden verbrennungsähnliche Reaktionen an der Anwendungsstelle beschrieben (meist oberflächlicher Art, jedoch auch Fälle ähnlich Verbrennungen zweiten Grades und schweren Verbrennungen).

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im März 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	11. Mai 2019
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. Juli 2019