

Anexo I

Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) 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 adapaleno, las conclusiones científicas son las siguientes:

Se considera que el número creciente de informes (es decir, $n = 1,590$ durante el intervalo de informe solo) de quemadura en el lugar de aplicación en combinación con la evidencia disponible obtenida de siete informes espontáneos dentro del EVDAS, justifica una asociación causal entre adapaleno y quemadura en el lugar de aplicación. La propuesta de una actualización se justifica aún más, dado que también se recomendó incluir el término preferente (PT) quemadura en el lugar de aplicación en las fichas técnicas de la UE para medicamentos que contienen adapaleno /peróxido de benzoilo después de un procedimiento PSUSA para esta combinación de principios activos que concluyó durante el intervalo del informe para el PSUR actual para adapaleno. En general, se considera que existen evidencias suficientes para justificar una actualización de la sección 4.8 de la Ficha Técnica añadiéndose el término preferente (PT) quemadura en el lugar de la aplicación. Las actualizaciones correspondientes también deben hacerse en la sección 4 del prospecto.

Durante el intervalo del informe, Galderma cerró una señal de trastornos de pigmentación y clasificó este tema de seguridad en particular como un riesgo potencial que no se considera importante. Teniendo en cuenta el elevado número de casos recibidos por el TAC en relación con la decoloración de la piel en asociación con adapaleno ($n = 1,462$ casos acumulativamente), además de un análisis adicional de la información de tres informes espontáneos y la evidencia presentada en el estudio de Kang et al., se considera que existe evidencia suficiente de varios flujos de datos en combinación con la plausibilidad biológica para justificar una actualización a la sección 4.8 de la Ficha técnica y las actualizaciones correspondientes en la sección 4 del Prospecto para adapaleno en relación con los trastornos de pigmentación (es decir, hipopigmentación, hiperpigmentación).

Todos los casos índices de quemaduras en el lugar de aplicación informaron sobre eventos de quemaduras de segundo grado/quemaduras químicas en la piel. En consecuencia, se considera que la posibilidad de quemaduras graves, específicamente quemaduras de segundo grado en asociación con adapaleno, debe reflejarse en la información del producto.

Dada la naturaleza grave de los eventos de anafilaxis y angioedema observados en asociación con adapaleno, el tiempo plausible de aparición observado en los casos identificados dentro de EVDAS y la posibilidad de exposición sistémica en asociación con adapaleno, se considera que existe evidencia suficiente para justificar una actualización en la sección 4.8 de la Ficha técnica con las actualizaciones correspondientes del Prospecto.

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

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para adapaleno, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) adapaleno 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 adapaleno 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 los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh..

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 relevantes de la Información del producto (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto

- **Sección 4.8**

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en la Clasificación de Órganos del Sistema (SOC, por sus siglas en inglés) "Trastornos del sistema inmunológico" con una frecuencia no conocida:

reacción anafiláctica, angioedema;

Se debe añadir la siguiente reacción adversa en la Clasificación de Órganos del Sistema (SOC, por sus siglas en inglés) "Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo" con una frecuencia no conocida: **"quemadura en el lugar de aplicación", "hipopigmentación de la piel", hiperpigmentación de la piel"**

El siguiente texto también debe incluirse en la sección 4.8:

La mayoría de los casos de "quemaduras en el lugar de aplicación" fueron quemaduras superficiales, pero se han notificado casos con quemaduras de segundo grado o quemaduras graves.

Prospecto

- **Sección 4**

Comuníquese con su médico de inmediato si nota alguno de los siguientes síntomas, es posible que necesite tratamiento médico de urgencia: Hinchazón de la cara, labios o garganta que dificulta la deglución o la respiración, erupción cutánea, picazón, urticaria y mareos. Esto podría ser un signo de angioedema o una reacción alérgica grave (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- **Oscurecimiento de la piel clara.**
- **Aclaramiento de la piel más oscura.**
- **Quemadura en el lugar de aplicación**

El siguiente texto también debe incluirse en la sección 4:

Se han notificado quemaduras en el lugar de aplicación (principalmente quemaduras superficiales pero también quemaduras de segundo grado o quemaduras graves).

Anexo III

Calendario para la implementación de este dictamen

Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de marzo 2019
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	11/05/2019
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	10/07/2019