

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet adapaleeni perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Manustamiskoha põletuse juhtude suurenevat arvu (n=1590 juhtu teavitamisperioodi jooksul) koos EVDAS-ist pärineva 7 spontaanse kõrvaltoimeteatise käigus kogutud andmetega, peetakse oluliseks tõendusmaterjaliks adapaleeni ja manustamiskoha põletuse põhjusliku seose kohta. Võttes arvesse, et "manustamiskoha põletus" soovitati lisada adapaleeni/bensoöülperoksiidi sisaldavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõttesse nende toimeainete kombinatsiooni puudutava PSUSA protseduuri järgselt, mis lõppes käesoleva adapaleeni perioodilise ohutusaruande teavitamisperioodi jooksul, on ettepanek täienduste tegemiseks põhjendatud. Lisaks on jõutud järeldusele, et tõendid "manustamiskoha põletuse" lisamiseks ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 on piisavad. Vastavad täiendused tuleb teha ka pakendi infolehe lõiku 4.

Teavitamisperioodi jooksul sulges Galderma pigmentatsioonihäirete ohusignaalid ning määratles antud ohutuse teema mitteolulise potentsiaalse riskina. Võttes arvesse MLH poolt saadud suurt adapaleeni kasutamisega seotud nahavärvuse muutuse juhtude hulka (n=1462 kumulatiivset juhtu) ning lisaks 3-st spontaansest kõrvaltoimeteatisest saadud teabe täiendavat analüüsi ja Kang *et al* uuringus esitatud tõendusmaterjali, jõuti järeldusele, et erinevatest andmekanalitest pärinev tõendusmaterjal koos bioloogilise usutavusega on piisav, et nõuda pigmentatsioonihäirete (nt hüpopigmentatsioon, hüperpigmentatsioon) lisamist adapaleeni ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 ja pakendi infolehe lõiku 4.

Kõikide manustamiskoha põletuse juhtude korral viidati naha teise astme/keemilisele põletusele. Sellest tulenevalt leiti, et adapaleeni kasutamisega seotud raskete põletuste, eriti teise astme põletuste tekkimise risk, tuleb lisada ravimi omaduste kokkuvõttesse.

Võttes arvesse adapaleeni kasutamisega seotud anafülaksia ja angioödeemi juhtude raskusastet ning avaldumise aja tõenäosust, mida täheldati EVDAS-is identifitseeritud juhtude korral ning adapaleeni süsteemse imendumise tõenäosust, jõuti järeldusele, et tõendusmaterjal ravimi omaduste kokkuvõtte 4.8 ja pakendi infolehe lõigu 4 täiendamiseks on piisav.

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

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Adapaleeni kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamisel, et adapaleeni 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 hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada

müügilube ka teistele adapaleeni sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

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 läbi-kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- **Lõik 4.8**

Organsüsteemi klassi immuunsüsteemi kahjustuste alla tuleb lisada järgmine kõrvaltoime teadmata esinemissagedusega: **anafülaktiline reaktsioon, angioödeem;**

Organsüsteemi klassi naha ja nahaaluskoe kahjustuste alla tuleb lisada järgmine kõrvaltoime teadmata esinemissagedusega: **manustamiskoha põletus, naha hüpopigmentatsioon, naha hüperpigmentatsioon;**

Lõiku 4.8 tuleb lisada järgmine tekst:

Enamik "manustamiskoha põletuse" juhtudest olid pindmised põletused, kuid on teatatud ka teise astme põletustest.

Pakendi infoleht

- Lõik 4

Võtke otsekohe ühendust oma arstiga, kui te täheldate mõnda järgmistest sümptomitest- te võite vajada kiiret meditsiinilist abi: näo,- huulte- või kõriturse, mis põhjustab neelamis- või hingamisraskusi, lööve, sügelus, villid ja pearinglus. See võib olla angioödeemi või raske allergilise reaktsiooni nähuks (esinemissagedus teadmata, ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- **Heleda naha tumenemine**
- **Tumeda naha heledamaks muutumine**
- **Manustamiskoha põletus**

Lõiku 4 tuleb lisada järgmine tekst:

Teatatud on manustamiskoha põletuse (peamiselt pindmised põletused, kuid ka teise astme või rasked põletused) juhtudest.

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 märtsis 2019
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	11.mai 2019
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	10. juuli 2019