

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt adapaleenia koskevista määräaikaisista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Lisääntyneiden antokohdan palovammailmoitusten (n = 1 590 yksistään raportointiajanjakson aikana) sekä EVDAS-analyysijärjestelmästä saatujen seitsemän spontaaniraportin katsotaan osoittavan adapaleenin ja antokohdan palovammojen kausaalisen suhteen. Päivitysvaatimusta tukee lisäksi se, että antokohdan palovammojen lisäämistä adapaleenia/bentsoyyliperoksidia sisältäviin valmisteyhteenvetoihin EU:n alueella suositeltiin myös kyseisten vaikuttavien aineiden yhdistelmien PSUSA-menettelyssä. Kyseinen menettely saatiin päätökseen adapaleenin PSUR-raporttiin liittyvän raportointiajanjakson aikana. Yleisesti ottaen katsotaan, että antokohdan palovammojen lisäämiselle valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 on riittävät perusteet. Vastaavat päivitykset pitää tehdä myös pakkausselosteen kohtaan 4.

Raportointiajanjakson aikana Galderma sai ihon värimuutoksiin liittyneen signaalin käsiteltä, ja määritteli kyseisen turvallisuuskysymyksen potentiaaliseksi, ei-tärkeäksi riskiksi. Myyntiluvan haltijalle ilmoitettujen adapaleeniin liittyvien tapausten (ihon värimuutokset) suuren määrän (n = 1 462 tapausta kumulatiivisesti) sekä kolmen spontaaniraportin jatkoanalyysin ja tutkimusnäytön (Kang et al.) sekä erilaisista tietolähteistä saadun riittävän näytön sekä biologisen todennäköisyyden perusteella adapaleenin valmisteyhteenvedon kohtaa 4.8 pitää päivittää ihon värimuutosten (hyperpigmentaatio ja hypopigmentaatio) osalta, ja vastaavat muutokset pitää tehdä myös pakkausselosteen kohtaan 4.

Kaikkien indeksitapausten (antokohdan palovammat) yhteydessä raportoitiin toisen asteen palovammoja / ihon kemiallisia palovammoja. Valmistetiedoissa pitää siksi tulla ilmi vaikeiden, etenkin toisen asteen palovammojen mahdollisuus adapaleenin käytön yhteydessä.

Kun huomioidaan adapaleeniin liittyvät vakavat anafylaksia- ja angioedeematapaukset, aika oireiden alkamiseen EVDAS-järjestelmästä identifioiduissa tapauksissa sekä adapaleenin käyttöön liittyvä mahdollinen systeeminen altistus, katsotaan, että antokohdan palovammojen lisäämiselle valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 ja pakkausselosteen vastaavaan kohtaan on riittävät perusteet.

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

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Adapaleenia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että adapaleenia 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 adapaleenia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevaisuudessa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/ myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen 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/haittavaikutukset pitää lisätä elinjärjestelmäluokan Immuunijärjestelmä alle, yleisyys tuntematon: **anafylaktinen reaktio, angioedeema;**

Seuraava haittavaikutus/haittavaikutukset pitää lisätä elinjärjestelmäluokan Iho ja ihonalainen kudokset alle, yleisyys tuntematon: **"antokohdan palovamma", "ihon hypopigmentaatio", "ihon hyperpigmentaatio"**

Kohtaan 4.8. pitää lisätä myös seuraava teksti:

Useimmat "antokohdan palovammat" olivat pinnallisia palovammoja, mutta on ilmoitettu tapauksia, joissa on ollut reaktiona toisen asteen palovamma.

Pakkausseloste

- Kohta 4

Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista oireista – saatat tarvita kiireellistä lääkärintoimintaa: kasvojen, huulten tai kurkun turvotus, joka vaikeuttaa nielemistä tai hengittämistä, ihottuma, kutina, nokkosihottuma ja huimaus. Nämä voivat olla merkkejä angioedeemasta tai vaikeasta allergisesta reaktiosta (yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- **vaalean ihon tummuminen**
- **tumman ihon vaaleneminen**
- **antokohdan palovamma.**

Kohtaan 4. pitää lisätä myös seuraava teksti:

Antokohdan palovammoja (pääasiassa pinnallisia palovammoja, mutta myös toisen asteen palovammoja ja vaikeita palovammoja) on ilmoitettu.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous maaliskuu 2019
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	11.5.2019
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	10.7.2019