

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'adapalène, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Le nombre croissant de notifications de cas de brûlure au site d'application (soit $n = 1\,590$ pendant la seule période couverte), combiné aux preuves disponibles obtenues à partir de sept déclarations spontanées dans EVDAS, sont considérés comme corroborant un lien de causalité entre l'adapalène et les brûlures au site d'application. La proposition de mise à jour est également étayée par le fait qu'il a été recommandé d'ajouter l'effet indésirable brûlure au site d'application dans les RCP européens pour les médicaments contenant de l'adapalène / peroxyde de benzoyl à la suite d'une procédure PSUSA pour cette association de substances actives qui s'est terminée au cours de la période du PSUR actuel de l'adapalène. Dans l'ensemble, on considère qu'il existe suffisamment de preuves pour justifier une mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP avec l'effet indésirable brûlure au site d'application. Les mises à jour correspondantes doivent également être apportées à la rubrique 4 de la notice.

Au cours de la période de revue, Galderma a clôturé un signal de trouble de la pigmentation et a classé ce sujet de sécurité particulier en tant que risque potentiel considéré comme non important. Compte tenu du grand nombre de cas reçus par le titulaire d'AMM concernant une décoloration de la peau en association avec l'adapalène ($n = 1\,462$ cas, en cumulatif), l'analyse approfondie des informations provenant de trois notifications spontanées et des preuves présentées dans l'étude de Kang et al., il est considéré qu'il existe suffisamment d'éléments de preuve provenant de diverses sources de données associés à la plausibilité biologique pour justifier une mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP et des mises à jour correspondantes de la rubrique 4 de la notice de l'adapalène pour ce qui est des troubles de la pigmentation (hypopigmentation, hyperpigmentation).

Tous les cas de brûlure au site d'application ont rapporté des événements de brûlure au deuxième degré / brûlure chimique de la peau. Par conséquent, il est considéré que l'information produit doit refléter le risque de brûlures graves, en particulier de brûlures au deuxième degré associées à l'adapalène.

Étant donné la nature grave des événements d'anaphylaxie et d'œdème de Quincke observés en association avec l'adapalène, le délai d'apparition plausible observé dans les cas identifiés dans EVDAS et le potentiel d'exposition systémique associé à l'adapalène, il est considéré qu'il existe suffisamment de preuves pour justifier une mise à jour de la rubrique 4.8 du RCP avec les mises à jour correspondantes de la notice.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'adapalène, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'adapalène demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant l'adapalène sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

- Rubrique 4.8

Les effets indésirables suivant doivent être ajoutés dans la classe de systèmes d'organes « Affections du système immunitaire », avec une fréquence indéterminée : « **Réaction anaphylactique** », « **angioedème** » ;

Les effets indésirables suivant doivent être ajoutés dans la classe de systèmes d'organes « Affections de la peau et du tissu sous-cutané », avec une fréquence indéterminée : « **Brûlure au site d'application** », « **hypopigmentation cutanée** », « **hyperpigmentation cutanée** » ;

Le texte suivant doit aussi être ajouté dans la rubrique 4.8 :

La plupart des cas de « brûlure au site d'application » étaient des cas superficiels, mais des réactions de brûlure au second degré ont été rapportées.

Notice

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Consultez immédiatement un médecin si vous avez les symptômes suivants – vous pouvez avoir besoin d'un traitement médical urgent : gonflement du visage, des lèvres ou de la langue qui provoque des difficultés à avaler ou respirer, éruption, démangeaisons, urticaire et vertige. Cela peut être un signe d'angioedème ou d'une réaction allergique sévère (fréquence non connue, ne pouvant être déterminée avec les données disponibles).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :

- **Assombrissement des peaux claires**
- **Eclaircissement des peaux foncées**
- **Brûlure au site d'application**

Le texte suivant doit aussi être ajouté dans la rubrique 4:

Des brûlures au site d'application (principalement brûlures superficielles mais aussi brûlures du second degré ou sévères) ont été rapportées.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de mars 2019
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	11 mai 2019
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	10 juillet 2019