

Prilog I.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za adapalen, znanstveni zaključci su sljedeći:

Porast broja prijava (tj. 1.590 prijava samo tijekom izvještajnog razdoblja) o opeklinama na mjestu primjene u kombinaciji s dostupnim dokazima dobivenim iz sedam spontanijih prijava u sklopu EVDAS-a smatra se potvrdom uzročne povezanosti između adapalena i opekline na mjestu primjene. Prijedlog ažuriranja dodatno je potvrđen budući da se preporučuje uključivanje preporučenog pojma opekline na mjestu primjene u sažetak opisa svojstava lijeka za EU za lijekove koji sadrže adapalen/benzoilperoksid nakon PSUSA postupka za ovu kombinaciju djelatnih tvari koja je zaključena tijekom izvještajnog razdoblja za trenutni PSUR za adapalen. Općenito se smatra da postoji dovoljno dokaza za ažuriranje dijela 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka preporučenim pojmom opekline na mjestu primjene. Odgovarajuća ažuriranja potrebno je unijeti i u dio 4 upute o lijeku.

Commented [MI1]: In engl. text should be „benzoyl“ instead „benzyl“.

Tijekom izvještajnog razdoblja Galderma je zatvorila signal o poremećajima pigmentacije i klasificirala je ovaj konkretni sigurnosni predmet kao potencijalni rizik koji se ne smatra bitnim. S obzirom na veliki broj slučajeva koje je zaprimio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet vezano uz promjenu boje kože povezanu s adapalenom (ukupno 1.462 slučaja), uz dodatnu analizu podataka iz tri spontane prijave te dokaze prikazane u studiji koju su proveli Kang i sur., smatra se da postoji dovoljno dokaza iz različitih izvora podataka u kombinaciji s biološkom vjerojatnosti kako bi se ažurirao dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka i povezani dio 4 upute o lijeku za adapalen vezano uz poremećaje pigmentacije (odnosno, hipopigmentaciju, hiperpigmentaciju).

Svi navedeni slučajevi opekline na mjestu primjene prijavili su događaje opekline drugog stupnja/kemijsku opeklinu kože. Stoga se smatra da je u informacijama o lijeku potrebno navesti mogućnost teških opekline, konkretno opekline drugog stupnja povezanih s adapalenom.

S obzirom na ozbiljnu prirodu slučajeva anafilaksije i angioedema koji su opaženi u vezi s adapalenom, vjerojatno vrijeme do nastupa događaja opaženo u slučajevima identificiranim u EVDAS-u i potencijal za sistemsku izloženost u vezi s adapalenom, smatra se da postoji dovoljno dokaza da se ažurira dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka i povezani dio upute o lijeku.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za adapalen, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) adapalen nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže adapalen trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je precrtan)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- **Dio 4.8**

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je dodati pod „Poremećaji imunološkog sustava” unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalošću „nepoznato”: **anafilaktična reakcija, angioedem**;

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je dodati pod „Poremećaji kože i potkožnog tkiva” unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalošću „nepoznato”: **„Opekline na mjestu primjene”, „hipopigmentacija kože”, „hiperpigmentacija kože”**

Sljedeći tekst isto tako treba unijeti u dio 4.8:

U većini slučajeva „opekline na mjestu primjene” bile su površinske opekline, ali prijavljeni su slučajevi reakcija opekline drugog stupnja.

Uputa o lijeku

- Dio 4

Odmah se obratite liječniku ako primijetite neke od sljedećih simptoma – možda će vam biti potrebna hitna liječnička pomoć: oticanje lica, usana ili grla koje otežava gutanje ili disanje, osip, svrbež, koprivnjača i omaglica. Ovo može biti znak angioedema ili teške alergijske reakcije (nepoznate učestalosti, ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- **tamnjenje svijetle kože**
- **posvjetljivanje tamne kože**
- **opeklina na mjestu primjene**

Sljedeći tekst isto tako treba unijeti u dio 4:

Prijavljene su opekline na mjestu primjene (većinom površinske opekline, ali također i opekline drugog stupnja ili teške opekline).

Prilog III.
Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u ožujku 2019.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	11. svibnja 2019.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	10. srpnja 2019.