

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő
módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) az adapolénre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Az „égés az alkalmazás helyén” mellékhatás növekvő száma (n=1 590, csak a jelentési időszak alatt) és az EVDAS-on (EudraVigilance Data Analysis System) belül 7 spontán jelentésből származó rendelkezésre álló bizonyítékok alapján úgy tartják, hogy az adapolén és az „égés az alkalmazás helyén” mellékhatás között az ok-okozati összefüggés megalapozott. A módosítási javaslatot továbbá az is alátámasztja, hogy az adapolén és benzoil-peroxid kombinációra vonatkozó PSUSA eljárást követően ajánlás született az adapolén és benzoil-peroxid hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek EU alkalmazási előírásainak kiegészítésére a „égés az alkalmazás helyén” (preferált kifejezés, PT) mellékhatással. Ezt a következtetést az adapolénre vonatkozó jelenlegi PSUR jelentési időszaka alatt vonták le. Összegezve, elegendő bizonyíték áll rendelkezésre, amely indokolja az alkalmazási előírás 4.8 pontjának kiegészítését a „égés az alkalmazás helyén” (preferált kifejezés, PT) mellékhatással. Ennek megfelelően kell módosítani a betegájékoztató 4. pontját is.

A jelentési időszak alatt a Galderma lezárta egy pigmentációs rendellenességekre vonatkozó szignált és ezt a különös gyógyszerbiztonsági témát a potenciális kockázat szempontjából a „nem fontos” kategóriába sorolta. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által kapott, adapolénnel összefüggő nagyszámú bőrszíneződés eset (összesen n=1 462 eset), továbbá 3 spontán eset további elemzéséből származó információt, valamint Kang és munkatársai vizsgálatából származó bizonyítékot figyelembe véve úgy találták, hogy a különböző adatforrásból és biológiai valószínűsügből származó bizonyítékok elegendőek és indokolják az alkalmazási előírás 4.8 pontjának és az ennek megfelelő betegájékoztató 4. pontjának kiegészítését a pigmentációs rendellenességekkel (azaz a hipopigmentációval és a hiperpigmentációval).

Minden figyelembe vett esetet, amely az alkalmazás helyén kialakuló égéssel járt, a bőr másodfokú égéseként vagy a bőr kémiai okú égéseként jelentettek. Ennek következtében az adapolénnel kapcsolatos súlyos égés, különösen a másodfokú égés lehetséges előfordulását meg kell említeni a kísérőiratokban.

Az adapolénnel kapcsolatos – az EVDAS-ban azonosított – anafilaxiás és angioödémás események súlyosságát és azok fellépésének valószínű idejét tekintve, valamint az adapolénnel kapcsolatos lehetséges szisztémás hatást figyelembe véve elegendő bizonyíték áll rendelkezésre, amely indokolja az alkalmazási előírás 4.8 pontjának kiegészítését és ennek megfelelően a betegájékoztató módosítását.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

Az adapolénre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy az adapolén hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, adapolént tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.8 pont

„Immunrendszeri betegségek és tünetek” szervrendszerhez a következő, nem ismert gyakorisággal előforduló mellékhatásokat kell hozzáadni: anafilaxiás reakció, angioödéma

„A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei” szervrendszerhez a következő, nem ismert gyakorisággal előforduló mellékhatást kell hozzáadni: „égés az alkalmazás helyén”, „a bőr hipopigmentációja”, „a bőr hiperpigmentációja”

A következő szöveget szintén fel kell tüntetni a 4.8 pontban:

A legtöbb esetben az „égés az alkalmazás helyén” felületes égés volt, de jelentettek másodfokú égési reakciókat is.

Betegtájékoztató

- 4. pont

Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha a következő tüneteket észleli, mivel sürgős orvosi kezelésre lehet szüksége: arc-, ajak- vagy torokduzzanat, amely nyelési vagy légzési nehézséget okoz, kiütés, viszketés, csalánkiütés és szédülés. Ezek az erek vizenyős duzzanatának (angioödéma) vagy súlyos allergiás reakció jelei lehetnek (az előfordulási gyakoriságuk nem ismert, a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Nem ismert gyakoriságú (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatok alapján nem állapítható meg):

- a világos bőr sötétedése
- a sötétebb bőr kivilágosodása
- égés az alkalmazás helyén

A következő szöveget szintén fel kell tüntetni a 4. pontban:

„Égés az alkalmazás helyén” mellékhatást (a legtöbb esetben felületes égést, de másodfokú vagy súlyos égést is) jelentettek.

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2019. március CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2019.05.11.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2019.07.10.