

## **Viðauki I**

**Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna**

## Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir adapalen eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Vaxandi fjöldi tilkynninga (þ.e.  $n=1.590$  eingöngu á því tímabili sem þessi skýrsla tekur til) um bruna þar sem lyfið er borið á, ásamt tiltækum gögnum úr sjö tilkynningum í EVDas eftir markaðssetningu lyfsins, er talinn styrkja grun um orsakasamhengi milli adapalens og bruna þar sem lyfið er borið á. Tillaga um uppfærslu er frekar studd af því að einnig var ráðlagt að bæta bruna þar sem lyfið er borið á við evrópskar samantektir á eiginleikum lyfs fyrir lyf sem innihalda adapalen/benzýl peroxíð, að loknu PSUSA ferli fyrir þessa samsetningu virkra efna sem lauk á tímabilinu sem nýjasta PSUR fyrir adapalen tók til. Í heild er talið að nægar vísbendingar séu til að réttlæta uppfærslu á kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs með bruna þar sem lyfið er borið á. Gera á samsvarandi uppfærslu á kafla 4 í fylgiseðli.

Á tímabilinu sem skýrslan tekur til lauk Galderma umfjöllun um litarefnisraskanir í húð og flokkaði þær sem hugsanlega, en ekki mikilvæga áhættu. Að teknu tilliti til þess mikla fjölda tilkynninga sem markaðsleyfishafa hafa borist varðandi litarefnisraskanir í húð í tengslum við notkun adapalens ( $n=1.462$  tilvik, uppsafnað), auk frekari greininga á upplýsingum úr þremur tilkynningum eftir markaðssetningu lyfsins og vísbendinga sem fram komu í grein Kang *et al.* er talið að um nægar vísbendingar af mismunandi uppruna og líffræðilega mögulegt sambengi sé að ræða til að réttlæta uppfærslu á kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs, með samsvarandi uppfærslu á kafla 4 í fylgiseðli með adapaleni varðandi litarefnisraskanir í húð (þ.e. minnkað litarefni í húð, aukið litarefni í húð).

Í öllum skráðum tilvikum bruna þar sem lyfið var borið á var um að ræða annars stigs bruna/efnabruna á húð. Því er talið að nauðsynlegt sé að geta þess í lyfjaupplýsingum að hugsanlegt sé að fram komi alvarlegur brunni, einkum annars stigs brunni, í tengslum við notkun adapalens.

Að teknu tilliti til þess að bráðaofnæmi og ofnæmisbjúgur, sem sést hafa í tengslum við notkun adapalens, eru alvarlegar aukaverkanir, að tími þar til aukaverkun kom fram í þeim tilvikum sem skráð eru í EVDas gerir tengsl við lyfið líkleg og að möguleiki er á altækri útsetningu við notkun adapalens, er talið að um nægar vísbendingar sé að ræða til að réttlæta uppfærslu á kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs, með samsvarandi uppfærslu á fylgiseðli.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

## Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir adapalen telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda adapalen, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda adapalen og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

## **Viðauki II**

**Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi**

**Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum** (nýr texti er undirstrikaður og feitletraður, texti sem á að eyða er ~~gegnumstrikaður~~)

#### **Samantekt á eiginleikum lyfs**

- **Kafla 4.8**

Bæta á eftirtöldum aukaverkunum við í líffæraflokknum *Ónæmiskerfi* og tíðniflokknum *Tíðni ekki þekkt*: bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmisbjúgur;

Bæta á eftirtöldum aukaverkunum við í líffæraflokknum *Húð og undirhúð* og tíðniflokknum *Tíðni ekki þekkt*: Bruni þar sem lyfið er borið á, minnkað litarefni í húð, aukið litarefni í húð

Einnig á að bæta eftirtöldu orðalagi við kafla 4.8:

*Flest tilvik bruna þar sem lyfið var borið á voru yfirborðsbruni, en tilkynnt hefur verið um annars stigs bruna.*

#### **Fylgiseðill**

- **Kafla 4**

Hafið tafarlaust samband við lækni ef vart verður við einhver eftirtalinna einkenna – þú gætir þurft á bráðalæknismeðferð að halda: Þroti í andliti, á vörum eða í koki, sem veldur kyngingar- eða öndunarerfiðleikum, útbrot, kláði, ofsakláði eða sundl. Þetta gætu verið merki um ofnæmisjúg eða alvarleg ofnæmisviðbrögð (tíðni ekki þekkt, ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

*Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)*

- Dökkun ljósrar húðar
- Lýsing dökkrar húðar
- Bruni þar sem lyfið er borið á

Einnig á að bæta eftirtöldu orðalagi við kafla 4:

*Tilkynnt hefur verið um bruna þar sem lyfið er borið á (aðallega yfirborðsbruna, en einnig annars stigs eða alvarlegan bruna).*

### **Viðauki III**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu**

**Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni**

|                                                                                         |                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Samþykki CMDh á niðurstöðunni:                                                          | CMDh fundur mars 2019 |
| Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:            | 11/05/2019            |
| Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa): | 10/07/2019            |