

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per il principio attivo adapalene, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Il numero crescente di segnalazioni (cioè, $n = 1.590$, solo durante l'intervallo di riferimento) di ustione in sede di applicazione, in combinazione con le evidenze disponibili ottenute da sette segnalazioni spontanee all'interno di EVDAS, supportano la correlazione causale tra adapalene e ustione in sede di applicazione. La proposta di aggiornamento è ulteriormente sostenuta dal fatto che è stato raccomandato l'inserimento dell'evento avverso, ustione in sede di applicazione, all'interno degli RCP dei medicinali contenenti adapalene/perossido di benzoile, autorizzati nell'Unione Europea, in seguito alla procedura PSUSA per questa combinazione di principi attivi che si è conclusa durante l'intervallo di riferimento del corrente PSUR per adapalene. Complessivamente, si ritiene che vi siano sufficienti evidenze per giustificare un aggiornamento del paragrafo 4.8 del RCP, per l'inserimento dell'evento avverso ustione in sede di applicazione. I corrispondenti aggiornamenti devono essere apportati anche alla sezione 4 del foglio illustrativo.

Durante l'intervallo di riferimento, Galderma ha chiuso una segnalazione per "disturbi della pigmentazione" e ha classificato questo particolare argomento di sicurezza come un rischio potenziale da non considerare come importante. Tenendo in considerazione l'elevato numero di casi ricevuti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio riguardanti l'"alterazione del colore della pelle" associata con adapalene ($n = 1.462$ casi in totale), che si sommano all'ulteriore analisi di informazioni ottenuta da tre segnalazioni spontanee e alle evidenze emerse dallo studio Kang et al., da vari flussi di dati, si ritiene che vi siano sufficienti evidenze, combinazione con la plausibilità biologica, per giustificare un aggiornamento del paragrafo 4.8 del RCP e i corrispondenti aggiornamenti del paragrafo 4 del foglio illustrativo per adapalene, in relazione ai disturbi della pigmentazione (cioè ipopigmentazione, iperpigmentazione).

Tutti i casi indicizzati di ustione in sede di applicazione hanno riportato la segnalazione degli eventi avversi ustione di secondo grado/ustione chimica della pelle. Di conseguenza, si ritiene che le potenziali ustioni gravi, in particolare ustioni di secondo grado associate all'uso di adapalene, debba riflettersi nelle informazioni sul prodotto.

Data la gravità degli eventi di anafilassi e angioedema osservati, associati con adapalene, il tempo plausibile di insorgenza osservato nei casi identificati nell'ambito di EVDAS, ed il potenziale di esposizione sistemica associato con adapalene, si ritiene che vi siano prove sufficienti per giustificare un aggiornamento del paragrafo 4.8 del RCP e dei corrispondenti paragrafi del foglio illustrativo.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche sul principio attivo adapalene il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei prodotti contenenti il principio attivo adapalene sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti adapalene fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle Caratteristiche del prodotto

- **Sezione 4.8**

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte ai "Disturbi del sistema immunitario" della SOC, con frequenza "non nota": **reazione anafilattica, angioedema**;

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte tra le "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo", con frequenza "non nota": **"Ustione in sede di applicazione", "ipopigmentazione cutanea", "iperpigmentazione cutanea"**.

Il testo seguente deve essere incluso al paragrafo 4.8:

La maggior parte dei casi di "ustione in sede di applicazione" erano ustioni superficiali, ma sono stati osservati casi di ustione di secondo grado

Foglio illustrativo

- Paragrafo 4

Contatti subito un medico se nota uno dei seguenti sintomi perchè potrebbe aver urgentemente bisogno di un trattamento medico: gonfiore di viso, labbra o gola, cosa che rende difficoltoso deglutire o respirare, orticaria, prurito, eruzioni cutanee e vertigini. Questi potrebbero essere sintomi di angioedema o di una grave reazione allergica (frequenza non nota, non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- **Incurimento della pelle chiara**
- **Schiarimento della pelle scura**
- **Ustione in sede di applicazione**

Il testo seguente deve essere incluso al paragrafo 4:

Sono state osservate ustioni in sede di applicazione (soprattutto ustioni superficiali ma anche ustioni di secondo grado o gravi).

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Timetable for the implementation of this position

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di Marzo 2019
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	11 Maggio 2019
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10 Luglio 2019