

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor adapaleen, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Het stijgend aantal meldingen (d.w.z. $n = 1.590$ enkel tijdens het rapportage-interval) van brandwonden op de plaats waar adapaleen is aangebracht in combinatie met het beschikbare bewijsmateriaal verkregen uit zeven spontane meldingen binnen EVDAS, worden geacht een oorzakelijk verband te onderbouwen tussen adapaleen en brandwonden op de toedieningsplaats. Het voorstel voor een update is verder onderbouwd, aangezien het werd aanbevolen om de voorkeursterm 'brandwond op de toedieningsplaats' op te nemen in de EU-SmPC's voor geneesmiddelen die adapaleen/benzoylperoxide bevatten naar aanleiding van een PSUSA-procedure voor deze combinatie van werkzame stoffen die tijdens het meldingsinterval voor de huidige PSUR voor adapaleen eindigde. Al met al wordt ervan uitgegaan dat er voldoende bewijs is om een update van rubriek 4.8 van de SmPC te rechtvaardigen en 'brandwond op de toedieningsplaats' toe te voegen. Overeenkomstige updates moeten ook worden doorgevoerd in rubriek 4 van de PIL.

Tijdens het meldingsinterval sloot Galderma een signaal van pigmentatiestoornissen af en classificeerde dit specifieke veiligheidsonderwerp als een potentieel risico dat niet belangrijk werd geacht. Gezien de grote hoeveelheid meldingen die de vergunninghouder ontving met betrekking tot huidverkleuring die samenging met gebruik van adapaleen ($n = 1.462$ cumulatieve gevallen), naast de verdere analyse van informatie uit drie spontane meldingen en het bewijs gepresenteerd in de studie door Kang et al., wordt aangenomen dat er voldoende bewijs is uit verschillende datastromen in combinatie met biologische plausibiliteit om een update van rubriek 4.8 van de SmPC en overeenkomstig rubriek 4 van de PIL voor adapaleen in verband met pigmentatiestoornissen (d.w.z. hypopigmentatie, hyperpigmentatie) te rechtvaardigen.

Alle index cases met brandwonden op de toedieningsplaats meldde tweedegraads brandwonden/chemische verbranding van de huid. Daarom wordt overwogen dat het potentieel voor ernstige brandwonden, met name tweedegraads brandwonden in combinatie met adapaleen, moet worden weerspiegeld in de productinformatie.

Gezien de ernstige aard van de gevallen van anafylaxie en angio-oedeem die werden waargenomen in associatie met adapaleen, de aannemelijke tijd tot aanvang waargenomen in de gevallen die werden geïdentificeerd binnen EVDAS en het potentieel voor systemische blootstelling in associatie met adapaleen, wordt aangenomen dat er voldoende bewijs is om een update van rubriek 4.8 van de SmPC met bijbehorende bijwerkingen van de PIL te rechtvaardigen.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor adapaleen is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) adapaleen bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die adapaleen bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) moeten worden toegevoegd onder de SOC Immuunsysteemaandoeningen met de frequentie ‘niet bekend’: **anafylactische reactie, angio-oedeem;**

De volgende bijwerking(en) moeten worden toegevoegd onder de SOC huid- en onderhuidaandoeningen met de frequentie ‘niet bekend’: **"brandwond op de toedieningsplaats", "hypopigmentatie van de huid", "hyperpigmentatie van de huid"**

De volgende tekst moet ook worden opgenomen in rubriek 4.8:

De meeste gevallen met "brandwond op de toedieningsplaats" waren oppervlakkige brandwonden, maar er zijn ook gevallen van tweedegraads brandwonden gemeld.

Bijsluiter

- Rubriek 4

Neem onmiddellijk contact op met een arts als u een van de volgende symptomen opmerkt, mogelijk heeft u dringend medische behandeling nodig: zwelling van het gezicht, de lippen of de keel waardoor het moeilijk is om te slikken of te ademen, huiduitslag, jeuk, netelroos en duizeligheid. Dit kan een teken zijn van angio-oedeem of een ernstige allergische reactie (frequentie niet bekend, kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- **Donker worden van een blanke huid**
- **Lichter worden van een donkere huid**
- **Brandwond op de toedieningsplaats**

De volgende tekst moet ook worden opgenomen in rubriek 4:

Brandwonden op de toedieningsplaats (meestal oppervlakkige brandwonden, maar ook tweedegraads of ernstige brandwonden) zijn gemeld.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	maart 2019, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	11 mei 2019
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10 juli 2019