

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for adapalen, er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

Det økende antallet rapporter (dvs. n=1590 bare i rapporteringsperioden) om brannnsår på påføringsstedet, kombinert med tilgjengelige vitenskapelige bevis hentet fra sju spontanrapporter i EVDAS, anses å underbygge et årsaksforhold mellom adapalen og brannnsår på påføringsstedet. Forslaget om oppdatering underbygges ytterligere av at behandlingsrelaterte brannnsår på påføringsstedet også ble anbefalt innlemmet i preparatomtaler for legemidler som inneholder adapalen/benzoylperoksid i EU, etter en PSUSA-prosedyre for denne kombinasjonen av virkestoffer som ble avsluttet i løpet av rapporteringsperioden for den inneværende PSUR for adapalen. Samlet anses det å foreligge tilstrekkelig dokumentasjon til å berettige en oppdatering av pkt. 4.8 i preparatomtalen med behandlingsrelaterte brannnsår på påføringsstedet. Tilsvarende oppdatering bør også gjøres i avsnitt 4 i pakningsvedlegget.

I løpet av rapporteringsperioden lukket Galderma en sak om pigmenteringsforstyrrelser og klassifiserte dette spesifikke sikkerhetsspørsmålet som en potensiell risiko som ikke ble ansett som viktig. Med tanke på det store antallet tilfeller som er rapportert til innehaveren av markedsføringstillatelsen vedrørende misfarging av huden i forbindelse med adapalen (totalt n = 1462 tilfeller), i tillegg til videre analyser av opplysninger fra tre spontanrapporter samt vitenskapelige bevis presentert i studien til Kang et al., anses det å foreligge tilstrekkelige vitenskapelige bevis fra ulike datakilder kombinert med biologisk plausibilitet, til å berettige en oppdatering av pkt. 4.8 i preparatomtalen samt tilsvarende oppdatering av avsnitt 4 i pakningsvedlegget for adapalen når det gjelder pigmenteringsforstyrrelser (dvs. hypopigmentering, hyperpigmentering).

Alle indekstilfeller av brannnsår på påføringsstedet rapporterte om annengradsforbrenning / kjemisk forbrenning i huden. Det vurderes derfor slik at potensialet for alvorlige forbrenninger, spesifikt annengradsforbrenninger i forbindelse med adapalen, bør gjenspeiles i produktinformasjonen.

På bakgrunn av de alvorlige tilfellene av anafylaksi og angioødem som er observert i forbindelse med adapalen, den plausible tiden til oppstart som er observert i tilfellene som er funnet i EVDAS og potensialet for systemisk eksponering i forbindelse med adapalen, anses det å foreligge tilstrekkelig dokumentasjon til å berettige en oppdatering av pkt. 4.8 i preparatomtalen, med tilsvarende oppdatering av pakningsvedlegget.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for adapalen mener CMDh at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder adapalen er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder adapalen er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningssprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehaver av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

Vedlegg II

Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel(legemidler)

Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonene (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst er gjennomstreket)

Preparatomtale

- **Pkt. 4.8**

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under systemorganklasse Forstyrrelser i immunsystemet med frekvens ikke kjent: **anafylaktisk reaksjon, angioødem**

Følgende bivirkning(er) skal tilføyes under systemorganklasse Hud- og underhudssykdommer med frekvens ikke kjent: **"Brannsåre på påføringsstedet", "hypopigmentering av huden", "hyperpigmentering av huden"**

Følgende tekst bør også innlemmes i pkt. 4.8:

De fleste tilfeller av "brannsåre på påføringsstedet" var overflatiske brannsåre, men tilfeller av annengradsforbrenning er rapportert.

Pakningsvedlegg

- Avsnitt 4

Kontakt lege straks dersom du merker noen av de følgende symptomene – du kan behøve øyeblikkelig legehjelp: Hevelse i ansikt, lepper eller svelg som gjør det vanskelig å svelge eller puste, utslett, kløe, elveblest og svimmelhet. Dette kan være tegn på angioødem eller en alvorlig allergisk reaksjon (frekvens ikke kjent, kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- **Mørkning av lys hud**
- **Lysning av mørkere hud**
- **Brannsåre på påføringsstedet**

Følgende tekst bør også innlemmes i avsnitt 4:

Brannsåre på påføringsstedet (hovedsakelig overflatiske brannsåre, men også annengradsforbrenning eller alvorlig forbrenning) har blitt rapportert.

VEDLEGG III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	CMDh-møte mars 2019
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	11. mai 2019
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	10. juli 2019