

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących adapalenu, wnioski naukowe są następujące:

Uważa się, że rosnąca liczba (tj. n=1590 w samym tylko okresie sprawozdawczym) zgłoszonych przypadków oparzeń w miejscu aplikacji w połączeniu z dostępnymi dowodami z siedmiu spontanicznych zgłoszeń w ramach systemu EVDAS, świadczy o związku przyczynowym między stosowaniem adapalenu i oparzeniami w miejscu aplikacji. Propozycja aktualizacji jest także uzasadniona tym, że zalecono, aby termin preferowany „oparzenie w miejscu aplikacji” zamieścić w unijnych ChPL produktów leczniczych zawierających adapalen z nadtlakiem benzoilu, po przeprowadzeniu procedury PSUSA dla tego skojarzenia substancji czynnych, zakończonej w okresie sprawozdawczym dla obecnego okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczącego adapalenu. Uważa się więc, że dostępne dowody uzasadniają aktualizację punktu 4.8 ChPL i uwzględnienie w nim informacji o oparzeniu w miejscu aplikacji (termin preferowany). Odpowiednie aktualizacje należy także wprowadzić do punktu 4 ulotki dla pacjenta.

W okresie sprawozdawczym firma Galderma zakończyła ocenę sygnału dotyczącego zaburzeń pigmentacji i sklasyfikowała tę konkretną kwestię dotyczącą bezpieczeństwa jako możliwe ryzyko, które nie jest uznawane za istotne. Biorąc pod uwagę dużą liczbę (łącznie n=1462) zgłoszonych do podmiotu odpowiedzialnego przypadków przebarwień skóry związanych ze stosowaniem adapalenu, oprócz dalszej analizy informacji z trzech spontanicznych zgłoszeń oraz dowodów, które przedstawili w ramach badania Kang i wsp., uważa się za wystarczające dowody z różnych źródeł danych oraz prawdopodobieństwo biologiczne, które uzasadniają aktualizację punktu 4.8 ChPL i odpowiednie aktualizacje punktu 4 Ulotki dla pacjenta adapalenu, dotyczące zaburzeń pigmentacji (np. hipopigmentacja, hiperpigmentacja).

Wszystkie przypadki wskaźnikowe oparzeń w miejscu aplikacji obejmowały oparzenia skóry drugiego stopnia (oparzenia chemiczne). W związku z tym uznaje się, że w drukach informacyjnych należy uwzględnić możliwość wystąpienia poważnych oparzeń, a konkretnie oparzeń drugiego stopnia, związanych ze stosowaniem adapalenu.

Ze względu na ciężkie przypadki anafilaksji i obrzęku naczynioruchowego, obserwowane w związku ze stosowaniem adapalenu, prawdopodobny czas do wystąpienia zdarzenia obserwowany w przypadkach zidentyfikowanych w systemie EVDAS oraz możliwość ogólnego wpływu na organizm podczas stosowania adapalenu, uważa się za wystarczające dowody uzasadniające aktualizację punktu 4.8 ChPL oraz odpowiednie aktualizacje Ulotki dla pacjenta.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących adapalenu grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) jako substancję czynną adapalen pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające adapalen są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia układu immunologicznego” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „częstość nieznana”: **reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy;**

Następujące działania niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „częstość nieznana”: **„oparzenie w miejscu aplikacji”, „hipopigmentacja skóry”, „hiperpigmentacja skóry”**

Należy również dodać następujący tekst w punkcie 4.8:

Większość przypadków oparzeń w miejscu aplikacji była powierzchowna, jednak notowano przypadki oparzeń drugiego stopnia.

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 4

W przypadku wystąpienia któregokolwiek z następujących objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, gdyż może być potrzebna natychmiastowa pomoc medyczna: obrzęk twarzy, warg lub gardła, który utrudnia połykanie lub oddychanie, wysypka, świąd, pokrzywka i zawroty głowy. Może to być objaw obrzęku naczynioruchowego lub ciężkiej reakcji alergicznej (częstość nieznana, nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- **Ciemnienie jasnej skóry**
- **Rozjaśnienie ciemniejszej skóry**
- **Oparzenie w miejscu nałożenia**

Należy również dodać następujący tekst w punkcie 4:

Opisywano przypadki oparzeń w miejscu nałożenia (głównie oparzenia powierzchowne, ale także oparzenia drugiego stopnia lub poważne oparzenia).

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w marcu 2019 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	11. maja 2019 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	10. lipca 2019 r.