

Anexo I

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de
introdução no mercado**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para o adapaleno, as conclusões científicas são as seguintes:

O número crescente de notificações (n = 1.590 durante o intervalo de referência) de queimadura no local de aplicação em conjunto com a evidência disponível obtida de sete notificações espontâneas no EVDAS são considerados como fundamento para uma associação causal entre a utilização de adapaleno e as queimaduras no local de aplicação. A proposta de atualização é adicionalmente fundamentada, uma vez que foi recomendado a inclusão de queimadura no local de aplicação nos RCMs da UE para os medicamentos que contêm adapaleno / peróxido de benzilo, na sequência de um procedimento PSUSA para esta combinação de substâncias ativas, concluído durante o intervalo de referência para o atual PSUR do adapaleno. No geral, considera-se que existem evidências suficientes para justificar uma atualização da secção 4.8 do RCM com a reação adversa queimadura no local de aplicação. As atualizações correspondentes também devem ser feitas à secção 4 do FI.

Durante o intervalo de referência, a Galderma fechou um sinal de distúrbios de pigmentação e classificou esse tópico de segurança específico como um risco potencial não considerado importante. Tendo em conta o elevado número de casos recebidos pelo TAIM relativamente à descoloração da pele associados à utilização de adapaleno (n = 1462 casos cumulativos), para além de uma análise mais aprofundada das informações de três notificações espontâneas e das evidências apresentadas no estudo de Kang et al., considera-se que existem evidências suficientes de vários fluxos de dados, em combinação com a plausibilidade biológica, para justificar uma atualização da secção 4.8 do RCM e atualizações correspondentes à secção 4 do FI do adapaleno em relação aos distúrbios de pigmentação (hipopigmentação, hiperpigmentação).

Todos os casos índice de queimadura no local da aplicação reportaram eventos de queimadura de segundo grau/ queimadura química da pele. Consequentemente, considera-se que o potencial para queimaduras graves, especificamente queimaduras de segundo grau associadas à utilização de adapaleno, deve ser refletido na informação do produto.

Dada a gravidade dos acontecimentos de anafilaxia e angioedema observados em associação à utilização de adapaleno, o tempo de início plausível observado nos casos identificados no EVDAS e o potencial de exposição sistémica associado ao adapaleno, considera-se que existem evidências suficientes para justificar uma atualização na secção 4.8 do RCM, com atualizações correspondentes no FI.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao adapaleno, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) adapaleno se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm adapaleno estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

Anexo II

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de
procedimentos nacionais**

Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo (novo texto sublinhado e a negrito, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

Resumo das Características do Medicamento

- **Secção 4.8**

As seguintes reações adversas deverão ser adicionadas na CSO “Doenças do sistema imunitário”, com frequência desconhecida: **“reação anafilática”, “angioedema”**.

As seguintes reações adversas deverão ser adicionadas na CSO “Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos”, com frequência desconhecida: **“queimadura no local de aplicação”, “hipopigmentação cutânea”, “hiperpigmentação cutânea”**

A informação seguinte também deverá ser adicionada na secção 4.8

:

A maioria dos casos de “queimadura no local de aplicação” foram queimaduras superficiais, no entanto, foram reportados casos de queimaduras de segundo grau.

Folheto Informativo

- **4. Efeitos secundários possíveis**

Procure aconselhamento médico de imediato se desenvolver algum dos seguintes sintomas – pode necessitar de tratamento médico urgente: inchaço do rosto, lábios ou garganta, o que torna difícil engolir ou respirar, erupção cutânea, comichão, urticária e tonturas. Isto pode ser um sinal de angioedema ou reação alérgica grave (frequência desconhecida, não se pode prever a partir dos dados existentes).

Frequência desconhecida (não se pode prever a partir dos dados existentes):

- Escurecimento da pele clara

- Descoloração da pele escura

- Queimadura no local de aplicação

A informação seguinte também deverá ser adicionada na secção 4:

Foram reportados casos de queimaduras no local de aplicação (maioritariamente superficiais, mas também de queimaduras graves ou de segundo grau).

Anexo III

Calendário para a implementação da presente posição

Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de 03/2019
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	11/05/2019
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	10/07/2019