

Anexa I

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor
autorizației/autorizațiilor de punere pe piață**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru adapalenă, concluziile științifice sunt următoarele:

Se consideră că numărul crescut de raportări (adică, $n=1.590$ doar în intervalul de raportare) privind arsurile la locul aplicării împreună cu dovezile disponibile obținute din șapte rapoarte spontane din cadrul EVDAS, fundamentează o asociere cauzală între adapalenă și arsurile la locul aplicării. Propunerea pentru o actualizare este fundamentată și mai mult având în vedere faptul că arsura la locul de aplicare a fost recomandată a fi inclusă în rezumatul caracteristicilor produsului din UE pentru medicamentele care conțin adapalenă/peroxid de benzoil, în urma procedurii PSUSA pentru această combinație de substanțe active care a fost încheiată în timpul intervalului de raportare pentru PSUR-ul curent pentru adapalenă. În concluzie, se consideră că există dovezi suficiente pentru a garanta o actualizare a pct. 4.8 din rezumatul caracteristicilor produsului cu arsura la locul aplicării. De asemenea, trebuie actualizat corespunzător și pct. 4 din prospect.

În timpul intervalului de raportare, Galderma a închis un semnal de afecțiuni de pigmentare și a clasificat acest subiect de siguranță specific ca fiind un potențial risc care nu a fost considerat important. Având în vedere numărul mare de cazuri primite de deținătorul autorizației de punere pe piață cu privire la decolorarea pielii asociate cu adapalena ($n=1.462$ cazuri totale), în plus față de analiza ulterioară a informațiilor din trei rapoarte spontane și a dovezilor prezentate în cadrul studiului de către Kang et al., se consideră că există dovezi suficiente din diverse fluxuri de date în combinație cu plauzibilitatea biologică pentru a garanta o actualizare a pct. 4.8 din rezumatul caracteristicilor produsului și actualizările corespunzătoare ale pct. 4 din prospect pentru adapalenă cu privire la afecțiunile de pigmentare (adică hipopigmentare, hiperpigmentare).

Toate cazurile înregistrate privind arsurile la locul de aplicare au fost raportate ca arsuri de gradul doi/arsuri chimice ale pielii. Prin urmare, se consideră că posibilitatea de producere a arsurilor grave, în special arsurile de grad doi în asociere cu adapalena trebuie incluse în cadrul informațiilor despre produs.

Având în vedere natura gravă a evenimentelor de anafilaxie și angioedem observate în asociere cu adapalena, timpul de instalare plauzibil observat în cazurile identificate în cadrul EVDAS și posibilitatea expunerii sistemice în asociere cu adapalena, se consideră că există suficiente dovezi pentru a garanta o actualizare a pct. 4.8 din rezumatul caracteristicilor produsului cu actualizarea corespunzătoare a prospectului.

CMDh este de acord cu concluziile științifice ale PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru adapalenă, CMDh consideră că raportul risc-beneficiu ale produsului/produselor medicinale care conțin adapalenă este neschimbat în conformitate cu modificările propuse cu privire la informațiile privind produsul.

CMDh susține că autorizația/autorizațiile de punere pe piață ale produselor care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS trebuie modificate. În măsura în care produse medicinale suplimentare care conțin adapalenă sunt autorizate în prezent în UE sau sunt supuse procedurilor viitoare de autorizare din UE, CMDh recomandă ca Statele Membre și solicitantul/deținătorul autorizației de punere pe piață să ia în considerare în mod adecvat această opinie a CMDh.

Anexa II

**Modificările informațiilor referitoare la produs pentru produsul/produsele
medicinale autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie include la punctele relevante din Informațiile referitoare la Produs
(textul nou este **subliniat și îngrosat**, textul șters este ~~șters~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- **Pct. 4.8**

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la ASO afecțiuni ale sistemului imunitar cu o frecvență necunoscută: **reacție anafilactică, angioedem**;

Următoarele reacții adverse trebuie adăugate la ASO afecțiuni ale țesutului subcutanat și cutanat cu o frecvență necunoscută: **„Arsuri la locul aplicării”, „hipopigmentarea pielii”, „hiperpigmentarea pielii”**

Următorul text trebuie inclus în pct. 4.8:

Majoritatea cazurilor de „arsuri la locul aplicării” au fost arsuri superficiale dar au fost raportate cazuri cu arsuri de gradul doi.

Prospect

- **Pct. 4**

Contactați imediat un medic dacă observați oricare dintre următoarele simptome- puteți avea nevoie de îngrijire medicală urgentă: Umflarea fetei, buzelor sau gâtului care duce la dificultăți de înghițire sau respirație, iritații, mâncărimi, urticarie și ameteală. Acesta poate fi un semn de angioedem sau de reacție alergică severă (frecvență necunoscută, nu se poate fi estimată din datele disponibile).

Reacții adverse cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

- **Înnegrirea pielii de culoare deschisă**
- **Înălbirea pielii de culoare închisă**
- **Arsuri la locul de aplicare**

Următorul text trebuie inclus în pct. 4:

Au fost raportate arsuri la locul aplicării (majoritatea au fost arsuri superficiale, dar și arsuri de gradul doi sau arsuri grave).

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	martie 2019 reuniunea CMDh
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	11 mai 2019
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea modificării de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	10 iulie 2019