

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för adapalen dras följande vetenskapliga slutsatser:

Det ökande antalet rapporter (dvs. n=1 590 bara under rapporteringsperioden) om brännskada på applikationsstället, tillsammans med evidensen från sju spontana rapporter i EVDAS, anses bekräfta ett orsakssamband mellan adapalen och brännskada på applikationsstället. Förslaget om en uppdatering understöds ytterligare av rekommendationen om att inkludera den föredragna termen brännskada på applikationsstället i EU-produktresuméerna för adapalen/bensylperoxid innehållande läkemedel efter en PSUSA-procedur för denna kombination av aktiva substanser som genomfördes under rapportperioden för den aktuella periodiska säkerhetsuppdateringen för adapalen. Generellt anses att det finns tillräcklig evidens för att uppdatera produktresuméns avsnitt 4.8 med den föredragna termen brännskada på applikationsstället. Motsvarande uppdateringar ska också göras i bipacksedelns avsnitt 4.

Under rapportperioden avslutade Galderma en signal om pigmenteringsrubbingar och klassificerade denna specifika säkerhetsfråga som en potentiell risk som inte ansågs vara viktig. Med tanke på det stora antal fall som innehavaren av godkännandet för försäljning har mottagit beträffande missfärgning av huden i samband med adapalen (n=1 462 fall kumulativt), utöver ytterligare analys av information från tre spontana rapporter och evidensen presenterad i studien av Kang m.fl., anses att det finns tillräcklig evidens från olika datakällor, i kombination med det biologiskt rimliga sambandet, för att motivera en uppdatering av avsnitt 4.8 i produktresumén och motsvarande uppdateringar av avsnitt 4 i bipacksedeln för adapalen avseende pigmenteringsrubbingar (dvs. hypopigmentering, hyperpigmentering).

Alla indexfall av brännskada på applikationsstället avsåg biverkningar i form av andra gradens brännskada/kemisk brännskada i huden. Följaktligen anses att produktinformationen ska återspegla risken för allvarliga brännskador, närmare bestämt andra gradens brännskada, i samband med adapalen.

Med tanke på den allvarliga arten av biverkningarna anafylaxi och angioödem som har observerats i samband med adapalen, den rimliga tiden till debut som observerats i de fall som identifierats i EVDAS och potentialen för systemisk exponering i samband med adapalen, anses att det finns tillräcklig evidens för att motivera en uppdatering av produktresuméns avsnitt 4.8 med motsvarande uppdateringar av bipacksedeln.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för adapalen anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller adapalen är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller adapalen för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att dessa godkännanden för försäljning ändras i enlighet med detta.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i produktinformationen (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- **Avsnitt 4.8**

Följande biverkning(ar) ska läggas till under SOC "Immunsystemet" med frekvensen "ingen känd frekvens": **anafylaktisk reaktion, angioödem.**

Följande biverkning(ar) ska läggas till under SOC "Hud och subkutan vävnad" med frekvensen "ingen känd frekvens": **"Brännskada på applikationsstället", "hypopigmentering av huden", "hyperpigmentering av huden".**

Följande text ska också läggas till i avsnitt 4.8:

De flesta fall av "brännskada på applikationsstället" var ytliga brännskador men fall med reaktioner i form av andra gradens brännskada har rapporterats.

Bipacksedel

- Avsnitt 4

Kontakta omedelbart läkare om du märker något av följande symtom – du kan behöva akut medicinsk behandling: Svullnad av ansikte, läppar eller svalg som gör det svårt att svälja eller andas, hudutslag, klåda, nässelutslag och yrsel. Detta kan vara tecken på angioödem eller en allvarlig allergisk reaktion (ingen känd frekvens, kan inte beräknas från tillgängliga data).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data)

- **Mörk missfärgning av ljus hud**
- **Ljus missfärgning av mörk hud**
- **Brännskada på applikationsstället**

Följande text ska också läggas till i avsnitt 4:

Brännskada på applikationsstället (huvudsakligen ytliga brännskador men även andra gradens eller allvarlig brännskada) har rapporterats.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Mars 2019 CMDh-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	11 maj 2019
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	10 juli 2019