

## **Příloha I**

**Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci**

## **Vědecké závěry**

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro adapalen, byly přijaty tyto vědecké závěry:

Vzhledem k rostoucímu počtu hlášení popálenin v místě aplikace (1 590 případů během hodnoceného období) v kombinaci s dostupnými důkazy získanými ze sedmi spontánních hlášení prostřednictvím systému EVDAS, je existence příčinné souvislosti mezi adapalenem a popálením v místě aplikace považována za podloženou. Návrh na aktualizaci textů je dále podložen skutečností, že zařazení PT popálení v místě aplikace do SmPC přípravků obsahujících adapalen/benzoylperoxid v EU bylo doporučeno na základě hodnocení PSUSA pro tuto kombinaci léčivých látek. Celkově se má za to, že existuje dostatek důkazů, které vyžadují aktualizaci části 4.8 SmPC zařazením PT popálení v místě aplikace. Příslušné změny je třeba provést i v části 4 příbalové informace.

Společnost Galderma uzavřela v průběhu sledovaného období signál týkající se poruch pigmentace a tuto konkrétní bezpečnostní záležitost klasifikovala jako potenciální riziko, které se nepovažuje za významné. Vzhledem k velkému objemu případů týkajících se změny barvy kůže v souvislosti s adapalenem, které držitel rozhodnutí o registraci obdržel (1 462 případů kumulativně), a také k další analýze informací ze tří spontánních hlášení a k důkazům předloženým ve studii autorů Kang et al., jsou důkazy z různých datových toků v kombinaci s biologickou hodnověrností považovány za dostatečné k tomu, aby byla opodstatněná aktualizace části 4.8 SmPC a příslušné aktualizace části 4 příbalové informace adapalenu, pokud jde o poruchy pigmentace (tj. hypopigmentace, hyperpigmentace).

Ve všech indexových případech popálení místě aplikace byly hlášeny popáleniny druhého stupně/chemické popáleniny kůže. Proto se považuje za nezbytné, aby byl potenciál pro vznik těžkých popálenin, konkrétně popálenin druhého stupně, v souvislosti s adapalenem zachycen v informacích o přípravku.

Vzhledem k závažnosti povahy případů anafylaktické reakce a angioedému pozorovaných v souvislosti s adapalenem, jsou věrohodný čas nástupu v hlášených případech a potenciál pro systémovou expozici v souvislosti s adapalenem, považovány za dostatečné důkazy pro aktualizaci části 4.8 SmPC a odpovídající části PIL.

Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy (CMDh) souhlasí s vědeckými závěry PRAC.

## **Zdůvodnění změny v registraci**

Na základě vědeckých závěrů týkajících se látky adapalen skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího/léčivých přípravků obsahujících adapalen zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem adapalenu, nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh u těchto registrací odpovídající změnu.

## **PŘÍLOHA II**

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný/léčivé přípravky  
registrované na vnitrostátní úrovni**

**Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeskrtnutý~~).**

#### **Souhrn údajů o přípravku**

- Bod 4.8

Do třídy orgánových systémů „Poruchy imunitního systému“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek s frekvencí není známo: **anafylaktická reakce, angioedem;**

Do třídy orgánových systémů „Poruchy kůže a podkožní tkáň“ je třeba doplnit tento nežádoucí účinek s frekvencí není známo: **popálení v místě aplikace, hypopigmentace, hyperpigmentace.**

Do bodu 4.8 je třeba doplnit tento text:

**Většinu případů „popálení v místě aplikace“ představovaly povrchové popáleniny, ale hlášeny byly i případy reakcí s popáleninou druhého stupně.**

#### **Příbalová informace**

##### 4. Možné nežádoucí účinky

**Pokud zaznamenáte kterýkoli z následujících příznaků, ihned vyhledejte lékaře – možná budete potřebovat urgentní lékařské ošetření: Otok obličeje, rtů nebo hrdla, který způsobuje problémy při polykání nebo dýchání, vyrážka, svědění, kopřivka a závratě. Mohl by to být příznak angioedému nebo závažné alergické reakce (s frekvencí není známo - z dostupných údajů nelze určit).**

Není známo (z dostupných údajů nelze určit):

- **Ztmavnutí kůže**
- **Zesvětlení kůže**
- **Popálení v místě aplikace.**

Do bodu 4. je třeba doplnit tento text:

**Bylo hlášeno popálení v místě aplikace (většinou povrchové, ale i popálení druhého stupně a těžké popálení).**

## **PŘÍLOHA III**

**Harmonogram pro implementaci závěrů**

## Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	Na zasedání skupiny CMDh v březnu 2019
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	11. květen 2019
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	10. červenec 2019