

ANHANG I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Isotretinoin (orale Formulierung) wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Die Gesamtheit der Daten, die für diese Beurteilung vorgelegt wurden, deutet darauf hin, dass Isotretinoin nachweislich mit sexueller Dysfunktion, einschließlich erektiler Dysfunktion und verminderter Libido, assoziiert sein kann und dass dies vermutlich auf einen Mechanismus der Abnahme des Testosteronspiegels im Plasma zurückzuführen ist.

Eine Gesamtheit von 689 Ereignissen, die bei 471 Patienten aufgetreten sind, wurden erfasst und dem High Level Group Term (MedDRA/Gruppenbezeichnung der oberen Ebene) „Sexuelle Funktions- und Fertilitätsstörungen“ zugeordnet. In der Mehrheit der berichteten Fälle wurden Erektions- und Ejakulationsstörungen und -erkrankungen berichtet (311 Fälle), gefolgt von Ereignissen, die unter den High Level Term (MedDRA/Bezeichnung der oberen Ebene) „Sexuelle Funktions- und Fertilitätsstörungen ANE“ (165) und „Störungen der Spermien und der Spermienbildung“ (43) fallen. Die am häufigsten berichteten Preferred Terms (MedDRA/Bevorzugten Begriffe) waren: erektile Dysfunktion (281), Abnahme der Libido (92), sexuelle Dysfunktion (38), Oligospermie (15) und Ejakulationsstörungen (13). In 10 Fällen wurde berichtet, dass das Absetzen des Medikamentes zu keiner Besserung führte (negatives Dechallenge) und in 15 Fällen, dass es erfolgreich war (positives Dechallenge). Für zwei Fälle liegen auch Informationen zur anschließenden Wiederaufnahme der Behandlung mit dem Arzneimittel vor: In einem Fall blieben Nebenwirkungen aus (negatives Rechallenge), im zweiten traten Nebenwirkungen erneut auf (positives Rechallenge).

Die Fälle von Spontanmeldungen nach der Markteinführung und die Durchsicht der Literatur liefern ausreichende wissenschaftliche Daten, die eine Änderung von Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für Isotretinoin sowie der Packungsbeilage rechtfertigen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerung(en) für Isotretinoin (orale Formulierung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die den Wirkstoff Isotretinoin (orale Darreichungsformen) enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Isotretinoin (orale Darreichungsformen) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh den betreffenden Mitgliedsstaaten und Inhabern der Zulassung, diese Position der CMDh entsprechend zu berücksichtigen.

ANHANG II

Änderungen der Produktinformation des / der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse "**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**" in Abschnitt 4.8 mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzugefügt werden:

„Sexuelle Dysfunktion einschließlich erektiler Dysfunktion und verminderter Libido“

Packungsbeilage

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Unbekannte Häufigkeit: (Häufigkeit kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht bestimmt werden)

- Dunkler Urin oder Urin in der Farbe von Coca Cola
- **Schwierigkeiten eine Erektion zu bekommen oder aufrechtzuerhalten**
- **Schwächere Libido**

ANHANG III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh	Sitzung der CMDh im Juli 2017
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	2. September 2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)	1. November 2017