

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Isotretinoin (orale Darreichungsformen) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten zu Analfissuren aus der Literatur sowie Spontanberichten, darunter auch Fälle mit engem zeitlichem Zusammenhang und einer positiven Rechallenge, sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Isotretinoin und Analfissur zumindest eine begründete Möglichkeit ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Isotretinoin enthalten, entsprechend angepasst werden sollte.

Angesichts der verfügbaren Daten zu akuter generalisierter exanthematischer Pustulose (AGEP) aus der Literatur sowie Spontanberichten, darunter auch Fälle mit engem zeitlichem Zusammenhang und einer positiven Dechallenge, sowie angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen Isotretinoin und AGEP zumindest eine begründete Möglichkeit ist. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Isotretinoin enthalten, entsprechend angepasst werden sollte.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Isotretinoin (orale Darreichungsformen) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Isotretinoin (orale Darreichungsformen) enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation der national zugelassenen Arzneimittel

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

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Der folgende Warnhinweis ist wie folgt zu ergänzen:

Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) **und akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)**, die lebensbedrohlich oder tödlich verlaufen können, wurden im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Isotretinoin berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome dieser schweren kutanen Arzneimittelreaktionen informiert werden und angewiesen werden, beim Auftreten entsprechender Symptome umgehend ärztlichen Rat einzuholen.

Treten Anzeichen oder Symptome auf, die auf diese Reaktionen hindeuten, ist [Arzneimittelname] sofort abzusetzen und ggf. eine andere Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Wenn bei einem Patienten eine schwere kutane Arzneimittelreaktion wie SJS, TEN oder AGEP im Zusammenhang mit der Anwendung von Isotretinoin aufgetreten ist, darf die Behandlung mit Isotretinoin bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Abschnitt 4.8

Folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

Akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)

Folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ hinzuzufügen:

Analfissur

Packungsbeilage

Abschnitt 2 – Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Arzneimittelname] beachten?

[Arzneimittelname] DARF NICHT EINGENOMMEN WERDEN – ODER – BITTE SPRECHEN SIE MIT IHREM ARZT, BEVOR SIE [Arzneimittelname] EINNEHMEN:

• Wenn bei Ihnen schon einmal nach der Einnahme von Isotretinoin ein schwerwiegender Hautausschlag oder Hautablösungen, Blasenbildung und/oder schmerzhaft Veränderungen in Mund, Rachen oder im Genitalbereich aufgetreten sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen – Besondere Vorsicht bei der Anwendung von [Arzneimittelname] ist erforderlich:

Dieses Arzneimittel kann schwerwiegende Hautreaktionen verursachen. Brechen Sie die Anwendung von [Arzneimittelname] ab und suchen Sie umgehend ärztliche Hilfe auf, wenn Sie Anzeichen von schwerwiegenden Hautreaktionen bemerken, wie sie in Abschnitt 4 beschrieben sind.

Abschnitt 4

Brechen Sie die <Einnahme> <Anwendung> von Isotretinoin ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome **einer schwerwiegenden Hautreaktion bemerken**:

• **rötliche, nicht erhabene, zielscheibenartige oder kreisförmige** Flecken am Rumpf, häufig mit Blasen in der Mitte, Ablösung der Haut, Geschwüren im Mund, Rachen, in der Nase, an den Genitalien und Augen. Vor diesen schwerwiegenden Hautausschlägen können Fieber und grippeähnlichen Beschwerden auftreten (Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) / toxische epidermale Nekrolyse (TEN)).

• **ein großflächiger roter und schuppender Hautausschlag mit tastbaren Knötchen unter der Haut und Blasen, begleitet von Fieber. Die Symptome treten üblicherweise zu Beginn der Behandlung auf [akute generalisierte exanthematische Pustulose (AGEP)].**

Erkrankungen des Magen-Darm-Trakts, Häufigkeit „nicht bekannt“:

Analfissur (ein kleiner Riss in der dünnen, feuchten Schleimhaut, die den After auskleidet)

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	25. Januar 2026
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	26. März 2026