

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 Darreichungsformen) wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Auf Grundlage der verfügbaren Daten zu **Sakroiliitis** aus der Literatur und aus Spontanberichten, einschließlich einiger Fälle mit einem engen zeitlichen Zusammenhang, einer positiven Dechallenge und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Isotretinoin und Sakroiliitis für mindestens möglich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Isotretinoin enthalten, entsprechend geändert werden sollen.

Auf Grundlage der verfügbaren Daten zu **trockenem Auge** aus Spontanberichten und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Isotretinoin und anhaltendem trockenem Auge für mindestens möglich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Isotretinoin enthalten, entsprechend geändert werden sollen.

Auf Grundlage der verfügbaren Daten zu **Urethritis** aus der Literatur und aus Spontanberichten, einschließlich einiger Fälle mit einem engen zeitlichen Zusammenhang, einer positiven De- und Rechallenge und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus, hält der PRAC einen Kausalzusammenhang zwischen Isotretinoin und Urethritis für mindestens möglich. Der PRAC kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Isotretinoin enthalten, entsprechend geändert werden sollen.

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 Schlussfolgerungen für Isotretinoin (orale Darreichungsformen) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Isotretinoin (orale Darreichungsformen) enthält/enthalten, 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 diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

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 4.4

Der folgende Warnhinweis ist aufzunehmen / zu ergänzen:

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sakroiliitis wurde bei Patienten berichtet, die mit Isotretinoin behandelt wurden. Um eine Sakroiliitis von anderen Ursachen für Rückenschmerzen zu unterscheiden, können bei Patienten mit klinischen Anzeichen einer Sakroiliitis weitere Untersuchungen einschließlich bildgebender Verfahren wie MRT erforderlich sein. In Fällen, die nach der Markteinführung berichtet wurden, besserte sich die Sakroiliitis nach dem Absetzen von <Produktname> und entsprechender Behandlung.

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufzunehmen:

Sakroiliitis

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie während der Behandlung mit <Produktname> anhaltende Schmerzen im unteren Rücken oder im Gesäß haben. Diese Symptome können Anzeichen einer Sakroiliitis sein, einer Art von entzündlichen Rückenschmerzen. Ihr Arzt kann die Behandlung mit <Produktname> absetzen und Sie zur Behandlung von entzündlichen Rückenschmerzen an einen Spezialisten überweisen. Möglicherweise sind weitere Untersuchungen erforderlich, einschließlich bildgebender Verfahren wie MRT.

- Abschnitt 4

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

Sakroiliitis, eine Art entzündlicher Rückenschmerzen, die zu Schmerzen im Gesäß und im unteren Rücken führt

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Der Warnhinweis ist folgendermaßen anzupassen:

Trockene Augen, Hornhauttrübungen, Nachtblindheit und Keratitis klingen nach Absetzen der Behandlung gewöhnlich ab. **Fälle trockener Augen, die nach Absetzen der Behandlung nicht abgeklungen sind, wurden berichtet.** Trockenen Augen kann durch Anwendung einer Augensalbe zur Befeuchtung oder durch Anwendung eines Tränenersatzpräparats abgeholfen werden. Es kann zur Unverträglichkeit von Kontaktlinsen kommen, was für den Patienten bedeuten kann, dass er während der Therapie eine Brille tragen muss.

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Der Warnhinweis ist folgendermaßen anzupassen:

Isotretinoin kann zu Augentrockenheit, Kontaktlinsenunverträglichkeit und Sehproblemen wie vermindertem Nachtsehen führen. **Fälle trockener Augen, die nach Beendigung der Behandlung nicht abgeklungen sind, wurden berichtet.** Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie irgendwelche dieser Symptome bemerken. Ihr Arzt kann Ihnen zur Befeuchtung eine Augensalbe oder eine Tränenersatztherapie verschreiben. Falls Sie Kontaktlinsenträger sind und eine Kontaktlinsenunverträglichkeit entwickeln, müssen Sie während der Behandlung unter Umständen anstelle der Kontaktlinsen eine Brille tragen. Wenn Sehprobleme auftreten, überweist Ihr Arzt Sie möglicherweise an einen Spezialisten oder setzt Isotretinoin ab.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Die folgende Nebenwirkung ist unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufzunehmen:

Urethritis

Packungsbeilage

- Abschnitt 4

Die folgende Nebenwirkung ist unter sonstigen Nebenwirkungen mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufzunehmen:

Entzündung der Harnröhre

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Dezember 2021
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	30. Januar 2022
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	31. März 2022