

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor isotretinoïne (orale formuleringen), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Op basis van de beschikbare gegevens over **sacro-iliitis** uit literatuur en spontane meldingen, waaronder een aantal gevallen met een nauwe tijdelijke relatie, een positieve *de-challenge* (het spontaan verdwijnen van de bijwerking na stopzetting van het geneesmiddel) en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme wordt door het PRAC redelijk aannemelijk geacht dat er een causaal verband mogelijk is tussen isotretinoïne en sacro-iliitis. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die isotretinoïne bevatten aangepast moeten worden.

Op basis van de beschikbare gegevens over **droge ogen** uit spontane meldingen en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme wordt door het PRAC redelijk aannemelijk geacht dat er een causaal verband mogelijk is tussen isotretinoïne en aanhoudende droge ogen. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die isotretinoïne bevatten aangepast moeten worden.

Op basis van beschikbare gegevens over **uretritis** uit literatuur en spontane meldingen, waaronder een aantal gevallen met een nauwe tijdelijk relatie, een positieve *de-challenge* en *re-challenge* (het opnieuw optreden van de bijwerking na hernieuwd gebruik van het geneesmiddel) en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme wordt door het PRAC redelijk aannemelijk geacht dat er een causaal verband mogelijk is tussen isotretinoïne en uretritis. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die isotretinoïne bevatten aangepast moeten worden.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor isotretinoïne (orale formuleringen) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) isotretinoïne (orale formuleringen) bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die isotretinoïne (orale formuleringen) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing moet als volgt worden opgenomen:

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Sacro-iliitis is gemeld bij patiënten die werden behandeld met isotretinoïne. Om bij patiënten met klinische symptomen van sacro-iliitis onderscheid te kunnen maken tussen sacro-iliitis en andere oorzaken van rugpijn kan het nodig zijn verder onderzoek te doen, waaronder beeldvormende methoden, zoals MRI. In gevallen die na het op de markt brengen zijn gemeld, verbeterde de sacro-iliitis na het stopzetten van <productnaam> en passende behandeling.

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dienen te worden toegevoegd onder de Systeem/Orgaanklasse skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen met frequentie niet bekend:

Sacro-iliitis

Bijsluiter

- Rubriek 2

Heeft u aanhoudende pijn in uw onderrug of billen tijdens de behandeling met <productnaam>? Vertel het uw arts. Deze klachten kunnen wijzen op sacro-iliitis, een vorm van ontstekingsrugpijn. Uw arts kan de behandeling met <productnaam> stoppen en u doorverwijzen naar een specialist om de ontstekingsrugpijn te laten behandelen. Verder onderzoek kan nodig zijn, waaronder beeldvormende methoden, zoals een MRI.

- Rubriek 4

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Sacro-iliitis, een vorm van ontstekingsrugpijn die pijn in uw billen of onderrug kan veroorzaken.

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.4

Een waarschuwing moet als volgt worden aangepast:

Droge ogen, troebelingen in de cornea, slechter zien in het donker en keratitis verdwijnen doorgaans na het staken van de therapie. Gevalen van droge ogen die niet verbeterden na het staken van de behandeling zijn gemeld. Droge ogen kunnen worden verholpen door het aanbrengen van een verzachtende oogzalf of het gebruik van kunsttranen. Het dragen van contactlenzen kan onmogelijk worden, waardoor de patiënt gedwongen kan worden over te schakelen op het dragen van een bril tijdens de behandeling.

Bijsluiter

- Rubriek 2

Een waarschuwing moet als volgt worden aangepast:

Isotretinoïne kan droge ogen, problemen met gebruik van contactlenzen en problemen met het zien veroorzaken, waaronder problemen met het zien 's nachts. **Gevallen van droge ogen die niet verbeterden na het stoppen van de behandeling zijn gemeld.** Vertel het uw arts als u een van deze verschijnselen heeft. Uw arts kan u vragen om een vette oogzalf of kunsttranen te gebruiken. Als u contactlenzen gebruikt en deze niet langer kunt verdragen, kunt u het advies krijgen om gedurende de behandeling een bril te dragen. Uw arts kan u naar een specialist verwijzen voor advies als u problemen met het zien krijgt, en kan u worden gevraagd om te stoppen met dit middel.

Samenvatting van de productkenmerken

- Rubriek 4.8

De volgende bijwerking(en) dienen te worden toegevoegd onder de Systeem/Orgaanklasse Nier- en urinewegaandoeningen met frequentie niet bekend:

Uretritis

Bijsluiter

- Rubriek 4

De volgende bijwerking(en) dienen te worden toegevoegd onder andere bijwerkingen met een frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

Ontsteking van de urinebuis

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	december 2021, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	30 januari 2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	31 maart 2022