

## Anhang II

### ***Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung der Europäischen Arzneimittel-Agentur für die Versagung und die Aussetzung***

Isotretinoin ist ein Vitamin A-Derivat, das zur Behandlung schwerer Formen der Akne (wie z. B. Acne nodularis oder Acne conglobata oder Akne mit drohender bleibender Vernarbung) angezeigt ist, die gegen geeignete Standardtherapien mit systemischen Antibiotika und lokaler Therapie resistent sind. Isotretinoin ist gegen schwere Akne wirksam, indem es direkt auf die Größe und Aktivität von Talgdrüsen wirkt. Darüber hinaus hat es in Bezug auf die Haut wahrscheinlich auch eine entzündungshemmende Wirkung.

Für Isotretinoin Ranbaxy 10 mg- und 20 mg-Kapseln (Weichkapseln) wurde im Referenzmitgliedstaat (Vereinigtes Königreich) gemäß Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG eine Genehmigung für das Inverkehrbringen erteilt und in den betroffenen Mitgliedstaaten (Frankreich und Spanien) im Rahmen des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung eine Genehmigung beantragt.

Zum Zeitpunkt der Erstzulassung wurde die Bioäquivalenz unter Fastenbedingungen (Studie Nr. 237/00) nachgewiesen.

Im Zuge des Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung wurde jedoch der Nachweis der Bioäquivalenz in nicht nüchternem Zustand von den betroffenen Mitgliedstaaten als entscheidend erachtet, und die Angelegenheit wurde daher an den CHMP verwiesen. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass Isotretinoin in nicht nüchternem Zustand stärker aufgenommen wird als in nüchternem Zustand (was nahelegt, in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels – wie im Abschnitt „Dosierung“ der SPC eindeutig angegeben – die Einnahme zu einer Mahlzeit zu empfehlen), stimmte der CHMP darin überein, dass eine Studie zur Einnahme des Arzneimittels in nicht nüchternem Zustand von entscheidender Bedeutung ist.

Anschließend wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Ergebnisse einer Studie an gesunden männlichen Erwachsenen vorgelegt, die die Einnahme in nicht nüchternem Zustand untersuchte (Studie Nr. 122\_ISOTR\_10). Die Ergebnisse wiesen jedoch nicht nach, dass das Isotretinoin Ranbaxy-Generikum unter realen Anwendungsbedingungen (Einnahme in nicht nüchternem Zustand) mit dem Originalpräparat bioäquivalent ist, da die 90 %-Konfidenzintervalle (CI) außerhalb des vorgegebenen Intervalls von 80-125 % lagen, was ein Risiko für die menschliche Gesundheit darstellt.

In Anbetracht aller vorgelegten Daten kann nicht der Schluss gezogen werden, dass das Arzneimittel bioäquivalent ist. Daher wird die Auffassung vertreten, dass die zur Stützung des Antrags vorgelegten Daten Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung nicht entsprechen. Der Ausschuss war ferner der Ansicht, dass es auf der Grundlage der zur Stützung des Antrags vorgelegten Daten nicht möglich ist, ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für dieses Arzneimittel festzustellen, und das Inverkehrbringen des Arzneimittels unter diesen Umständen ein Risiko für die menschliche Gesundheit darstellt.

## **BEGRÜNDUNG FÜR EIN NEGATIVES GUTACHTEN**

Der CHMP war der Auffassung, dass mit den zur Stützung des Antrags vorgelegten Daten die Bioäquivalenz zwischen dem Test- und dem Referenzarzneimittel nicht nachgewiesen wurde und dass das Arzneimittel daher für die beantragten Anwendungsgebiete nicht genehmigungsfähig ist.

Auf der Grundlage

- der Ergebnisse der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereichten Bioäquivalenzstudie, in der die Einnahme in nicht nüchternem Zustand untersucht wurde,
- der Beurteilungsberichte des Berichterstatters und des Mitberichterstatters
- und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses

war der CHMP der Ansicht, dass die zur Stützung des Antrags vorgelegten Daten Artikel 10 der Richtlinie 2001/83/EG in der geänderten Fassung nicht entsprechen. Der Ausschuss war ferner der Ansicht, dass es auf der Grundlage der zur Stützung des Antrags vorgelegten Daten nicht möglich ist, ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für dieses Arzneimittel festzustellen, und dass das Inverkehrbringen des Arzneimittels unter diesen Umständen ein Risiko für die menschliche Gesundheit darstellt.

Daher nahm der Ausschuss ein Gutachten an, in dem empfohlen wird, die Genehmigungen für das Inverkehrbringen in den betroffenen Mitgliedstaaten zu versagen und die Genehmigungen für das Inverkehrbringen im Referenzmitgliedstaat vorbehaltlich der in Anhang III des Gutachtens dargelegten Bedingungen auszusetzen.