

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:

Alle data die in dit schrijven worden gepresenteerd, suggereren dat er bewijs is dat isotretinoïne kan worden geassocieerd met seksuele disfunctie, waaronder erectiestoornis en verminderd libido, en dat het mechanisme een vermindering van testosteron in plasma zou kunnen zijn.

Gebruikmakend van de termen van groepen van het hoogste niveau 'seksuele functie- en fertiliteitsstoornissen' werden er in totaal cumulatief 689 voorvallen achterhaald die optraden bij 471 patiënten. De meeste gevallen meldten erectie- en ejaculatieafwijkingen en -stoornissen (311 gevallen), gevolgd door de term van het hoogste niveau 'seksuele functie- en fertiliteitsstoornissen NEG' (165) en 'zaadvorming en zaadstoornissen' (43). De meest voorkomende voorkeurstermen die in deze gevallen zijn gemeld waren: erectiestoornis (281), verminderd libido (92), seksuele disfunctie (38), oligospermie (15) en ejaculatiestoornis (13). Een negatieve *dechallenge* wordt gerapporteerd in 10 gevallen en in 15 gevallen wordt een positieve *dechallenge* gemeld. Twee gevallen omvatten *rechallenge*-informatie: een negatief en de ander positief.

Gebaseerd op de gevallen uit spontane meldingen en de literatuurreview, is er voldoende bewijs om rubriek 4.8 van de SmPC en de bijsluiter van isotretinoïne te wijzigen.

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) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

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 4.8

De volgende bijwerkingen moeten worden toegevoegd onder de Systeem/orgaanklasse **“Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen”** in rubriek 4.8 met een frequentie “niet bekend”:

“Seksuele disfunctie, waaronder erectiestoornis en verminderd libido”

Bijsluiters

4. Mogelijke bijwerkingen

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

- Donkere of cola-kleurige urine
- **Problemen met het krijgen of houden van een erectie**
- **Lager libido**

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Juli 2017, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	2 september 2017
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	1 november 2017