

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'isotrétinoïne (formulations orales), les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles sur la fissure anale issues de la littérature, des notifications spontanées, incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, une réapparition de l'effet lors de la réintroduction du traitement, ainsi que de la plausibilité du mécanisme d'action, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre l'isotrétinoïne et la fissure anale est au moins raisonnablement possible. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant de l'isotrétinoïne doivent être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données disponibles sur la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) issues de la littérature, des notifications spontanées, incluant des cas présentant une relation temporelle étroite, une amélioration de l'effet après arrêt du traitement, ainsi que de la plausibilité du mécanisme d'action, le PRAC considère qu'un lien de causalité entre l'isotrétinoïne et la PEAG est au moins raisonnablement possible. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des médicaments contenant de l'isotrétinoïne doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'isotrétinoïne (formulations orales), le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'isotrétinoïne (formulations orales) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être modifiée comme suit :

Des cas d'érythème polymorphe (EP), de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), de nécrolyse épidermique toxique (NET) **et de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)**, pouvant mettre la vie en danger ou entraîner le décès, ont été rapportés en association avec un traitement par <nom du médicament> (voir rubrique 4.8).

Il convient d'informer les patients des signes et symptômes évocateurs de réactions cutanées sévères, et de leur recommander de consulter immédiatement leur médecin en cas d'apparition de tels signes ou symptômes.

En cas d'apparition de signes ou symptômes évoquant de telles réactions, le traitement par <nom du médicament> doit être arrêté immédiatement, et un traitement de substitution envisagé, si nécessaire.

Chez les patients ayant développé une réaction cutanée sévère telle qu'un SSJ, une NET ou une PEAG sous <nom du médicament>, le traitement par <nom du médicament> ne doit en aucun cas être repris.

Rubrique 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté sous la classe de systèmes d'organes (SOC) « Affections de la peau et du tissu sous-cutané » avec une fréquence « indéterminée » :

Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

L'effet indésirable suivant doit être ajouté sous la classe de systèmes d'organes (SOC) « Affections gastro-intestinales » avec une fréquence « indéterminée » :

fissure anale

Notice

Rubrique 2 – Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser <médicament>

NE PRENEZ JAMAIS <médicament>, OU INFORMEZ VOTRE MÉDECIN AVANT DE PRENDRE <médicament> :

• Si vous avez déjà développé une éruption cutanée sévère, un décollement de la peau, des cloques et/ou des lésions dans la bouche après avoir pris de l'isotrétinoïne.

Avertissements et précautions – Faites particulièrement attention avec <médicament> :

Ce médicament peut provoquer des réactions cutanées graves. Arrêtez d'utiliser <nom du médicament> et consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées graves décrites à la rubrique 4.

Rubrique 4

Arrêtez de prendre de l'isotrétinoïne et consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des symptômes suivants **de réactions cutanées graves** :

• des taches rouges, **non surélevées, en forme de cible ou de cercle** sur le tronc, souvent accompagnées de cloques au centre, un décollement de la peau, des ulcères dans la bouche, la gorge, le nez, les organes génitaux ou les yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de

fièvre et de symptômes grippaux (syndrome de Stevens-Johnson [SSJ] / nécrolyse épidermique toxique [NET]) ;

• une éruption rouge, écailleuse, étendue, avec des bosses sous la peau et des cloques, accompagnée de fièvre. Les symptômes apparaissent généralement en début de traitement (pustulose exanthématique aiguë généralisée [PEAG]).

Affections gastro-intestinales, fréquence « indéterminée » :

fissure anale (petite déchirure de la fine muqueuse humide qui recouvre l'anus)

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de décembre 2025
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	25 janvier 2026
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	26 mars 2026