

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/e
autorizzazione/i all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee*, PRAC) del/i Rapporto/i periodico/i di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per isotretinoina (formulazioni orali), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

A fronte dei dati disponibili sulla **sacroileite** provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, comprendenti, in alcuni casi, uno stretto rapporto temporale ed un dechallenge (sospensione del trattamento) positivo, e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che l'esistenza di una relazione causale tra isotretinoina e sacroileite rappresenti almeno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni sui medicinali contenenti isotretinoina devono essere modificate di conseguenza.

A fronte dei dati disponibili sull'**occhio secco** provenienti dalle segnalazioni spontanee e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che l'esistenza di una relazione causale tra isotretinoina e occhio secco persistente rappresenti almeno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni sui medicinali contenenti isotretinoina devono essere modificate di conseguenza.

A fronte dei dati disponibili sull'**uretrite** provenienti dalla letteratura e dalle segnalazioni spontanee, comprendenti, in alcuni casi, uno stretto rapporto temporale e dechallenge (sospensione del trattamento) e rechallenge (re-introduzione del trattamento dopo la sospensione) positivi, e in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che l'esistenza di una relazione causale tra isotretinoina e uretrite rappresenti almeno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni sui medicinali contenenti isotretinoina devono essere modificate di conseguenza.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su isotretinoina (formulazioni orali), il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i isotretinoina (formulazioni orali) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini della/e autorizzazione/i all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti isotretinoina (formulazioni orali) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del/i medicinale/i autorizzato/i
a livello nazionale**

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato barrato)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Aggiungere la seguente avvertenza:

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Nei pazienti esposti a isotretinoina è stata segnalata sacroileite. Per distinguere la sacroileite da altre cause di dolore dorsale, nei pazienti con segni clinici di sacroileite potrebbero essere necessarie ulteriori valutazioni, compreso l'utilizzo della diagnostica per immagini, come la risonanza magnetica (RM). Nei casi segnalati dopo l'immissione in commercio, la sacroileite è migliorata a seguito dell'interruzione della terapia con <denominazione del medicinale> e di un trattamento adeguato.

- Paragrafo 4.8

La/e seguente/i reazione/i avversa/e deve/devono essere aggiunta/e tra le "Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo" della classificazione per sistemi e organi (SOC) con frequenza non nota:

Sacroileite

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Si rivolga al medico se manifesta dolore persistente alla parte inferiore della schiena o alle natiche durante il trattamento con <denominazione del medicinale>. Questi sintomi possono essere segni di sacroileite, un tipo di dolore infiammatorio alla schiena. Il medico potrebbe interrompere la terapia con <denominazione del medicinale> e sottoporla all'attenzione di uno specialista per il trattamento del dolore infiammatorio alla schiena. Potrebbero essere necessarie ulteriori valutazioni, compreso l'utilizzo della diagnostica per immagini, come la risonanza magnetica (RM).

- Paragrafo 4

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

Sacroileite, un tipo di dolore infiammatorio alla schiena che causa dolore alle natiche o alla parte inferiore della schiena

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4

Le avvertenze devono essere modificate come segue:

Occhi secchi, opacità corneali, visione notturna ridotta e cheratite si risolvono solitamente dopo l'interruzione della terapia. **Sono stati segnalati casi di occhi secchi che non si sono risolti dopo l'interruzione della terapia.** In caso di occhi secchi, può essere d'aiuto l'applicazione di un unguento oftalmico lubrificante o di lacrime artificiali. Può manifestarsi intolleranza alle lenti a contatto, a causa della quale il paziente potrebbe dover indossare gli occhiali durante il trattamento.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Le avvertenze devono essere modificate come segue:

Isotretinoina può causare occhi secchi, intolleranza alle lenti a contatto e difficoltà visive, compresa visione notturna ridotta. **Sono stati segnalati casi di occhi secchi che non si sono risolti dopo l'interruzione della terapia.**

Informi il medico se manifesta uno qualsiasi di questi sintomi. Il medico potrebbe chiederle di usare un unguento oftalmico lubrificante o lacrime artificiali. Se usa le lenti a contatto e ha sviluppato intolleranza a queste ultime, potrebbe esserle indicato di indossare gli occhiali durante il trattamento. Se sviluppa difficoltà visive, il medico potrebbe sottoporla all'attenzione di uno specialista per un consulto e potrebbe esserle chiesto di interrompere il trattamento con isotretinoina.

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.8

La/e seguente/i reazione/i avversa/e deve/devono essere aggiunta/e tra le "Patologie renali e urinarie" della SOC con frequenza non nota:

Uretrite

Foglio illustrativo (FI)

- Paragrafo 4

La/e seguente/i reazione/i avversa/e deve/devono essere aggiunta/e tra gli "Altri effetti indesiderati" con frequenza non nota:

Infiammazione dell'uretra

Allegato III
Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione dell'accordo

Adozione del parere del CMDh:	Riunione del CMDh di dicembre 2021
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	30 gennaio 2022
Attuazione del parere da parte degli Stati Membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	31 marzo 2022