

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni 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 Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza/dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR) per isotretinoina (formulazioni orali), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Considerati i dati disponibili in letteratura sulla ragade anale, segnalazioni spontanee che includevano in alcuni casi una stretta relazione temporale, un positivo rechallenge e in considerazione di un plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che una relazione causale tra isotretinoina e ragade anale sia quanto meno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto relative ai prodotti contenenti isotretinoina devono essere modificate di conseguenza.

Considerati i dati disponibili in letteratura sulla pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), segnalazioni spontanee che includevano in alcuni casi una stretta relazione temporale, un positivo dechallenge e in considerazione di un plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che una relazione causale tra isotretinoina e PEAG sia quanto meno una ragionevole possibilità. Il PRAC ha concluso che le informazioni del prodotto relative ai prodotti contenenti isotretinoina devono essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

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

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Allegato II

**Modifiche alle informazioni sul medicinale del medicinale autorizzato/dei medicinali autorizzati
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

Un'avvertenza deve essere modificata come segue:

Eritema multiforme (EM), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) **e Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)**, potenzialmente pericolosi per la vita o fatali, sono stati segnalati in associazione al trattamento con isotretinoina (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere informati riguardo ai segni e sintomi delle gravi reazioni avverse cutanee e devono rivolgersi immediatamente al proprio medico se osservano segni o sintomi indicativi.

Se si manifestano segni e sintomi che suggeriscono queste reazioni, isotretinoina deve essere sospesa immediatamente e deve essere considerato un trattamento alternativo (ove appropriato).

Se il paziente ha sviluppato una reazione avversa cutanea severa, quali SJS, TEN o PEAG, o con l'uso di isotretinoina, il trattamento con isotretinoina non deve essere più ripreso in questo paziente.

Paragrafo 4.8

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla SOC Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo con frequenza “non nota”:

Pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)

La seguente reazione avversa deve essere aggiunta alla SOC “Patologie gastrointestinali” con frequenza “non nota”:

ragade anale

Foglio illustrativo

Paragrafo 2 – Cosa deve sapere prima di prendere isotretinoina

NON PRENDA ISOTRETINOINA – O – SI RIVOLGA AL MEDICO PRIMA DI PRENDERE ISOTRETINOINA:

- Se ha sviluppato una grave irritazione cutanea o esfoliazione della pelle, vesciche e/o afte orali dopo l'uso di isotretinoina.**

Avvertenze e precauzioni – Si rivolga al medico prima di prendere isotretinoina:

Questo medicinale può causare gravi reazioni cutanee. Interrompa l'uso di isotretinoina e si rivolga immediatamente al medico se nota uno qualsiasi dei sintomi correlati a queste gravi reazioni cutanee descritte nel paragrafo 4.

Paragrafo 4

Interrompa l'uso di isotretinoina e si rivolga immediatamente al medico se osserva uno qualsiasi dei seguenti sintomi **di gravi reazioni cutanee:**

- chiazze rossastre **non in rilievo, a forma di bersaglio o circolari** sul tronco, spesso con vesciche centrali, esfoliazione della pelle, ulcere in bocca, in gola, nel naso, nei genitali e negli occhi. Queste gravi eruzioni cutanee possono essere precedute da febbre e sintomi simil-influenzali (sindrome di Stevens-Johnson (SJS)/ necrolisi epidermica tossica (TEN)).
 - **un'ampia eruzione cutanea rossa e squamosa con protuberanze sotto la pelle e vesciche accompagnate da febbre. Solitamente i sintomi si presentano all'inizio del trattamento [pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG)]**
- Disturbi gastrointestinali, frequenza “non nota”:
- ragade anale (piccola lacerazione del tessuto sottile e umido che riveste l'ano)**

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di dicembre 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	25 gennaio 2026
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	26 marzo 2026