

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:

Gezien de beschikbare gegevens over anale fissuur uit de literatuur, spontane meldingen, waaronder in sommige gevallen een nauw tijdsverband, een positieve re-challenge en gezien een aannemelijk werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen isotretinoïne en anale fissuur op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die isotretinoïne bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Gezien de beschikbare gegevens over acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) uit de literatuur, spontane meldingen waaronder gevallen met een nauw tijdsverband, een positieve de-challenge en gezien een aannemelijk werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat een causaal verband tussen isotretinoïne en AGEP op zijn minst een redelijke mogelijkheid is. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van geneesmiddelen die isotretinoïne bevatten dienovereenkomstig moet worden aangepast.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

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) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen 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, geschrapte tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Een waarschuwing moet als volgt worden aangepast:

Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met behandeling met <geneesmiddel> (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen van ernstige cutane reacties en moeten onmiddellijk medisch advies inwinnen bij hun arts als zij kenmerkende tekenen of symptomen waarnemen.

Als er tekenen en symptomen ontstaan die duiden op deze reacties, moet de toediening van <geneesmiddel> onmiddellijk worden gestaakt en een alternatieve behandeling worden overwogen (indien van toepassing).

Als er bij de patiënt een ernstige bijwerking van de huid optreedt, zoals SJS, TEN of AGEP of door gebruik van <geneesmiddel>, mag de behandeling bij deze patiënt nooit meer worden hervat.

Rubriek 4.8

De volgende bijwerking moet onder de systeem/orgaanklasse ‘Huid- en onderhuidaandoeningen’ worden toegevoegd met de frequentie ‘niet bekend’:

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)

De volgende bijwerking moet onder de systeem/orgaanklasse ‘Maagdarmsstelselaandoeningen’ worden toegevoegd met de frequentie ‘niet bekend’:

anale fissuur

Bijsluiter

Rubriek 2 - Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN? - OF - GEBRUIKT U NAAST <geneesmiddel> NOG ANDERE GENEESMIDDELEN? VERTEL DAT DAN UW ARTS:

• U heeft na het gebruik van isotretinoïne ooit last gehad van ernstige huiduitslag of huidschildering, blaarvorming en/of zweren in de mond.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Dit geneesmiddel kan ernstige huidreacties veroorzaken. Stop met het gebruik van <geneesmiddel> en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de in rubriek 4 beschreven verschijnselen opmerkt die verband houden met deze ernstige huidreacties.

Rubriek 4

Stop met het gebruik van isotretinoïne en roep onmiddellijk medische hulp in als u een van de volgende symptomen **van ernstige huidreacties** opmerkt:

• roodachtige, **niet-verhoogde, schijfvormige of cirkelvormige** vlekken op de romp, vaak met blaren in het midden ervan, huidschildering, zweren in en rond de mond, keel, neus of aan de geslachtsdelen en ogen. Deze ernstige huiduitslag wordt mogelijk voorafgegaan door koorts en griepachtige verschijnselen (syndroom van Stevens-Johnson (SJS)/toxische epidermale necrolyse (TEN)).

• een rode, schilferige uitgebreide huiduitslag met bultjes onder de huid en blaasjes, die gepaard gaat met koorts. De verschijnselen treden meestal op bij aanvang van de behandeling [acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP)]

Maagdarmstelselaandoeningen, frequentie 'niet bekend':

anale fissuur (een klein scheurtje in het dunne, vochtige weefsel waarmee de anus is bekleed)

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	December 2025, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	25 januari 2026
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	26 maart 2026