

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt kloorikresolia/klooriheksidiinia/heksamidiinia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

PRAC katsoo, että kloorikresolin/klooriheksidiinin/heksamidiinin ja yliherkkyyssreaktioiden, kuten kontaktidermatiitin, välinen syy-seuraussuhde on ainakin kohtalaisen mahdollinen. PRACin arvio perustuu kloorikresoliin liittyvästä yliherkkyydestä kirjallisuudessa saatavilla oleviin tietoihin, muun muassa joissakin tapauksissa kuvattuun läheiseen ajalliseen yhteyteen ja todennäköiseen vaikutusmekanismiin. PRAC katsoi, että kloorikresolia/klooriheksidiinia/heksamidiinia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä yleisistä johtopäätöksistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Kloorikresolia/klooriheksidiinia/heksamidiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että kloorikresolia/klooriheksidiinia/heksamidiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään ehdotetut muutokset.

CMDh suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista.

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenveto

Kohta 4.4

Varoitusta muutetaan seuraavasti:

[...]

Heksamidiinin, klooriheksidiinin ja kloorikresolin ja kahden iholla käytettävässä liuoksessa olevan apuaineen käytön yhteydessä on ilmoitettu kontaktidermatiittia (allergia mukaan luettuna) (ks. kohta 4.8). Vaikeiden oireiden ilmetessä CYTEAL-hoito on keskeytettävä, ja potilaiden on hakeuduttava lääkärin hoitoon ennen CYTEAL-hoidon aloittamista uudelleen.

Tämä lääke voi aiheuttaa klooriheksidiinipitoisuuden vuoksi vakavan yleistyneen allergisen reaktion, joka voi ilmetä muutaman minuutin kuluessa altistumisesta.

[...]

- Kohta 4.8

Anafylaktista sokkia ja kontaktidermatiittia koskevat nykyiset alaviitteet (*) on siirrettävä uuteen kohtaan "Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus" haittavaikutustaulukon alle QRD-mallipohjan mukaisesti.

Alaviitettä (*) päivitetään sisältämään tieto siitä, että klooriheksidiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu anafylaktisesta sokista.

Kontaktidermatiittia koskevaan kohtaan lisätään uusi sanamuoto, josta käy ilmi kloorikresolin tai klooriheksidiinin aiheuttamat allergiset kontaktidermatiittitapaukset.

[...]

Elinjärjestelmäluokka: immuunijärjestelmä

- Anafylaktinen sokki¹ (esiintymistiheys tuntematon)
- Yliherkkyys¹ (esiintymistiheys tuntematon)
- Kontaktidermatiitti² (esiintymistiheys tuntematon)

Elinjärjestelmäluokka: silmät

- Silmä-ärsytys^{3 2} (esiintymistiheys tuntematon)
- Sarveiskalvon eroosio, epiteelivaurio/sarveiskalvon vaurio, pysyvä näkökyvyn merkittävä heikkeneminen^{4 3} (esiintymistiheys tuntematon)

Iho ja ihonalainen kudος

- Antokohdan reaktio⁵⁴ (esiintymistiheys tuntematon)

[...]

1. Ilmoitettu klooriheksidiinin käytön yhteydessä.

~~¹- Klooriheksidiiniin liittyvä yleistyneen allergian riski, joka voi johtaa anafylaktiseen sokkiin, joka voi olla hengenvaarallinen, jos välitöntä lääketieteellistä hoitoa ei anneta. Anafylaktiseen sokkiin liittyvät hengitysvaikeudet, kasvojen turvotus, vaikea ihottuma. Jos potilaalle kehittyy allerginen reaktio klooriheksidiiniin, hänen on välittömästi lopetettava tuotteen käyttö ja hakeuduttava~~

asianmukaiseen lääketieteelliseen hoitoon.

~~2-. Heksamidiinin aiheuttamaan kontaktidermatiittiin liittyy Arthusin reaktion erityispiirteitä, mikä viittaa humoraalisten immunologisten mekanismien mukanaoloon.~~

~~Heksamidiini voi aiheuttaa herkistymistä. Herkistymisen esiintymistiheys lisääntyy epidermaalisten poikkeavuuksien vaikeuden myötä. Kliinisesti sen ulkomuoto eroaa yleensä klassisesta kontaktiekseemasta: ihottuma on tavallisesti infiltroitunut ja koostuu puolipallon muotoisista papulaarisista tai papulovesikulaarisista leesioista, jotka esiintyvät joko yksittäin tai ryppäinä. Muutoksia on runsaammin ja ne sulautuvat yhteen antiseptisen aineen levityskohdassa ja leviävät ympäristöön yksittäisinä leesiöinä. Ne paranevat usein hitaasti.~~

~~Markkinoille saattamisen jälkeisenä aikana on raportoitu kontaktidermatiittia, jonka epäillään johtuvan kokamidopropyylibetaanista ja kopra-rasvahappojen dietanoliamidista, jotka ovat kaksi iholiuoksessa olevaa apuainetta (ks. kohta 4.4).~~

~~Kontaktiekseema (mahdollinen paikallinen yliherkkyys klooriheksidiinille, erityisesti, kun sitä käytetään rikkoutuneella iholla tai limakalvoilla ja säärihaavoissa). Käyttö voi pahentaa erittäin infektoidunutta leesiota.~~

~~32. Silmä-ärsytys: vahinkoaltistumisen yhteydessä.~~

~~43. Markkinoille tulon jälkeen on ilmoitettu valmisteen tahattomasta silmään kulkeutumisesta aiheutuneesta vakavasta sarveiskalvon eroosiosta ja merkittävästä näkökyvyn pysyvästä heikkenemisestä, mikä on joidenkin potilaiden kohdalla edellyttänyt sarveiskalvonsiirtoa (ks. kohta 4.4).~~

~~54. Paikalliset intoleranssireaktiot: kirvely, kutina, polttava tunne iholla, kuiva iho, punoitus, erityisesti toistuvan käytön jälkeen.~~

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Anafylaktinen sokki

Klooriheksidiiniin liittyvä yleistyneen allergian riski, joka voi johtaa anafylaktiseen sokkiin, joka voi olla hengenvaarallinen, jos välitöntä lääketieteellistä hoitoa ei anneta. Anafylaktiseen sokkiin liittyvät hengitysvaikeudet, kasvojen turvotus, vaikea ihottuma.

Jos potilaalle kehittyy allerginen reaktio klooriheksidiiniin, hänen on välittömästi lopetettava tuotteen käyttö ja hakeuduttava asianmukaiseen lääketieteelliseen hoitoon.

Kontaktidermatiitti

Kloorikresolista tai klooriheksidiinistä johtuvasta allergisesta kontaktidermatiitista on raportoitu.

Kontaktiekseema (mahdollinen paikallinen yliherkkyys klooriheksidiinille, erityisesti, kun sitä käytetään rikkoutuneella iholla tai limakalvoilla ja säärihaavoissa). Käyttö voi pahentaa superinfektoidunutta leesiota.

Heksamidiinin aiheuttamaan kontaktidermatiittiin liittyy Arthusin reaktion erityispiirteitä, mikä viittaa humoraalisten immunologisten mekanismien mukanaoloon. Heksamidiini voi aiheuttaa herkistymistä. Herkistymisen esiintymistiheys lisääntyy epidermaalisten poikkeavuuksien vaikeuden myötä. Kliinisesti sen ulkomuoto eroaa yleensä klassisesta kontaktiekseemasta: ihottuma on tavallisesti infiltroitunut ja koostuu puolipallon muotoisista papulaarisista tai papulovesikulaarisista leesioista, jotka esiintyvät joko yksittäin tai ryppäinä. Muutoksia on runsaammin ja ne sulautuvat yhteen antiseptisen aineen

levityskohdassa ja leviävät ympäristöön yksittäisinä leesiöinä. Ne paranevat usein hitaasti.

Markkinoille saattamisen jälkeisenä aikana on raportoitu kontaktidermatiittia, jonka epäillään johtuvan kokamidopropyylibetaiinista ja kopra-rasvahappojen dietanoliamidista, jotka ovat kaksi iholiuoksessa olevaa apuainetta (ks. kohta 4.4).

~~Kontaktiekseema (mahdollinen paikallinen yliherkkyys klooriheksidiinille, erityisesti, kun sitä käytetään rikkoutuneella iholla tai limakalvoilla ja säärihaavoissa). Käyttö voi pahentaa erittäin infektoitunutta leesiötä.~~

[...]

Pakkausseloste

- Kohta 2

[...]

Cytealin käytön yhteydessä on ilmoitettu kontaktidermatiittia (myös allergista) heksamidiinin tai **klooriheksidiinin tai kloorikresolin** tai kahden iholla käytettävän liuoksen sisältämän apuaineen vuoksi.

Tämä lääke voi aiheuttaa klooriheksidiinipitoisuuden vuoksi vakavan yleistyneen allergisen reaktion, joka voi ilmetä muutaman minuutin kuluessa altistumisesta.

[...]

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous maaliskuu 2025
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	12. toukokuuta 2025
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	10. heinäkuuta 2025