

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za klorokrezol/klorheksidin/heksamidin, znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o preosjetljivosti na klorokrezol iz literature, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost, te s obzirom na vjerojatan mehanizam djelovanja, PRAC smatra da je uzročna veza između klorokrezola/klorheksidina/heksamidina i reakcija preosjetljivosti, uključujući kontaktni dermatitis, barem razumna mogućnost. PRAC je zaključio da informacije o lijeku za lijekove koji sadrže klorokrezol/klorheksidin/heksamidin treba na odgovarajući način izmijeniti.

Nakon pregleda PRAC-ove preporuke, CMDh je suglasan sa sveukupnim zaključcima koje je donio PRAC i razlozima za takvu preporuku.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za klorokrezol/klorheksidin/heksamidin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) klorokrezol/klorheksidin/heksamidin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CMDh preporučuje izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, izbrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

Dio 4.4.

Upozorenje treba izmijeniti na sljedeći način:

[...]

Prijavljen je kontaktni dermatitis (uključujući alergijski) s heksamidinom, **klorheksidinom i klorokrezolom** te dvjema pomoćnim tvarima sadržanima u otopini za primjenu na koži (vidjeti dio 4.8.). U slučaju teških simptoma potrebno je prekinuti terapiju lijekom CYTEAL, a bolesnici trebaju potražiti liječnički savjet prije ponovne primjene lijeka CYTEAL.

Ovaj lijek može izazvati ozbiljnu generaliziranu alergijsku reakciju zbog sadržaja klorheksidina, do koje bi moglo doći u roku od nekoliko minuta nakon izlaganja.

[...]

- Dio 4.8.

Postojeće bilješke (*) za anafilaktički šok i kontaktni dermatitis treba premjestiti u novi pododjeljak „Opis odabranih nuspojava” ispod tablice nuspojava u skladu s QRD predloškom.

Bilješka (*) se mijenja kako bi se navelo da je pri primjeni klorheksidina prijavljen anafilaktički šok.

U odlomak za kontaktni dermatitis dodaje se novi tekst kako bi se uzeli u obzir slučajevi alergijskog kontaktnog dermatitisa zbog klorokrezola ili klorheksidina.

[...]

Klasifikacija organskih sustava: Poremećaji imunosnog sustava

- Anafilaktički šok¹ (učestalost nepoznata)
- Preosjetljivost¹ (učestalost nepoznata)
- Kontaktni dermatitis² (učestalost nepoznata)

Klasifikacija organskih sustava: Poremećaji oka

- Iritacija oka^{3 2} (učestalost nepoznata)
- Erozija rožnice, oštećenje epitela/ozljeda rožnice, značajno trajno oštećenje vida^{4 3} (učestalost nepoznata)

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Reakcija na mjestu primjene^{5 4} (učestalost nepoznata)

[...]

1. Prijavljeno s klorheksidinom

~~¹⁻ Rizik od generalizirane alergije na klorheksidin, što može dovesti do anafilaktičkog šoka koji može biti opasan za život ako se ne pruži neposredna medicinska pomoć, što uključuje poteškoće s disanjem, oticanje lica, težak osip kože. U slučaju da bolesnik razvije alergijsku reakciju na klorheksidin treba odmah prekinuti primjenu lijeka i potražiti odgovarajuću medicinsku pomoć.~~

~~²⁻ kontaktni dermatitis zbog heksamidina povezan je s posebnim značajkama Arthusovog fenomena,~~

~~što upućuje na uključenost humoralnih imunoloških mehanizama.~~

~~Heksamidin može uzrokovati preosjetljivost. Učestalost se povećava s težinom epidermalnih abnormalnosti. Klinički se obično razlikuje od klasičnog kontaktnog ekcema: osip se obično infiltrira i sastoji se od papularnih ili papulovezikularnih obliha lezija, pojedinačno ili u grupama. One su brojnije i stapaju se na mjestu primjene antiseptika i šire se na izolirane lezije. Često se polako povlače.~~

~~Kontaktni dermatitis za koji se sumnja da je uzrokovan kokamidopropil betainom i dietanolamidom masnih kiselina iz kopre, dviju pomoćnih tvari sadržanih u otopini za primjenu na koži, prijavljen je tijekom razdoblja nakon stavljanja u promet (vidjeti dio 4.4.).~~

~~kontaktni ekcem (moguća lokalna alergija na klorheksidin, posebno kada se primjenjuje na oštećenu kožu ili sluznicu te na čireve na nogama), što može pogoršati superinficiranu leziju.~~

~~32. Iritacija oka: u kontekstu slučajnog izlaganja.~~

~~43. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi teške erozije rožnice i trajnog značajnog oštećenja vida zbog slučajnog izlaganja očiju zbog čega je nekim bolesnicima bila potrebna transplantacija rožnice (vidjeti dio 4.4.).~~

~~54. Lokalne reakcije intolerancije: oštra bol, svrbež, peckanje kože, suha koža, crvenilo, osobito nakon ponovljene primjene.~~

Opis odabranih nuspojava

Anafilaktički šok

Rizik od generalizirane alergije na klorheksidin, što može dovesti do anafilaktičkog šoka koji može biti opasan za život ako se ne pruži neposredna medicinska pomoć, što uključuje poteškoće s disanjem, oticanje lica, težak osip kože.

U slučaju da bolesnik razvije alergijsku reakciju na klorheksidin treba odmah prekinuti primjenu lijeka i potražiti odgovarajuću medicinsku pomoć.

Kontaktni dermatitis

Prijavljeni su slučajevi alergijskog kontaktnog dermatitisa zbog klorokrezola ili klorheksidina.

Kontaktni ekcem (moguća lokalna alergija na klorheksidin, posebno kada se primjenjuje na oštećenu kožu ili sluznicu te na čireve na nogama), što može pogoršati superinficiranu leziju.

Kontaktni dermatitis zbog heksamidina povezan je s posebnim značajkama Arthusovog fenomena, što upućuje na uključenost humoralnih imunoloških mehanizama. Heksamidin može uzrokovati senzitivizaciju. Učestalost se povećava s težinom epidermalnih abnormalnosti. Klinički se obično razlikuje od klasičnog kontaktnog ekcema: osip se obično infiltrira i sastoji se od papularnih ili papulovezikularnih obliha lezija, pojedinačno ili u grupama. One su brojnije i stapaju se na mjestu primjene antiseptika i šire se na izolirane lezije. Često se polako povlače.

Tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi kontaktnog dermatitisa za koji se sumnja da je uzrokovan kokamidopropil betainom i dietanolamidom masnih kiselina iz kopre, dvjema pomoćnim tvarima sadržanima u otopini za primjenu na koži (vidjeti dio 4.4.).

~~Kontaktni ekcem (moguća lokalna alergija na klorheksidin, posebno kada se primjenjuje na oštećenu kožu ili sluznicu te na čireve na nogama), što može pogoršati superinficiranu leziju.~~

[...]

Uputa o lijeku

- Dio 2.

[...]

Kontaktni dermatitis (uključujući alergijski) prijavljen je za lijek Cyteal zbog prisutnosti heksamidina ili **klorheksidina ili klorokrezola** ili dviju pomoćnih tvari sadržanih u otopini za primjenu na kožu.

Ovaj lijek može izazvati ozbiljnu generaliziranu alergijsku reakciju zbog sadržaja klorheksidina, do koje bi moglo doći u roku od nekoliko minuta nakon izlaganja.

[...]

Prilog III.
Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u ožujku 2025.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	12. svibnja 2025.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenju):	10. srpnja 2025.