

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 clorocresolo/clorexidina/esamidina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

alla luce dei dati disponibili sull'ipersensibilità con clorocresolo provenienti dalla letteratura, tra cui in alcuni casi una stretta relazione temporale e, in considerazione di un meccanismo d'azione plausibile, il PRAC ritiene che una relazione causale tra clorocresolo/clorexidina/esamidina e reazioni di ipersensibilità, compresa dermatite da contatto, sia almeno una possibilità ragionevole. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto relative ai prodotti contenenti clorocresolo/clorexidina/esamidina debbano essere modificate di conseguenza.

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

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

Sulla base delle conclusioni scientifiche relative a clorocresolo/clorexidina/esamidina, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del medicinale contenente o dei medicinali contenenti clorocresolo/clorexidina/esamidina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

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:

[...]

È stata segnalata dermatite da contatto (anche allergica) con esamidina, **clorexidina e clorocresolo** e due eccipienti contenuti nella soluzione cutanea (vedere paragrafo 4.8). In caso di sintomi severi, CYTEAL deve essere interrotto e i pazienti devono consultare un medico prima di utilizzare nuovamente CYTEAL.

Poiché contiene clorexidina, questo medicinale può provocare una grave reazione allergica generalizzata che potrebbe verificarsi entro pochi minuti dall'esposizione.

[...]

- Paragrafo 4.8

Le note a piè di pagina esistenti (*) per shock anafilattico e dermatite da contatto devono essere spostate in una nuova sottosezione "Descrizione della reazione avversa selezionata" nella tabella delle reazioni avverse in conformità al modello QRD.

Una nota a piè di pagina (*) è modificata per tenere conto del fatto che è stato segnalato shock anafilattico con clorexidina.

Il paragrafo relativo alla dermatite da contatto è stato riformulato per tenere conto dei casi di dermatite allergica da contatto dovuta a clorocresolo o clorexidina.

[...]

SOC Disturbi del sistema immunitario

- Shock anafilattico¹ (frequenza non nota)
- Ipersensibilità¹ (frequenza non nota)
- Dermatite da contatto² (frequenza non nota)

SOC Patologie dell'occhio

- Irritazione oculare^{3 2} (frequenza non nota)
- Erosione della cornea, difetto epiteliale/traumatismo corneale, significativa compromissione permanente della visione^{4 3} (frequenza non nota)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- Reazione in sede di applicazione^{5 4} (frequenza non nota)

[...]

1. Segnalato con clorexidina.

~~¹- Rischio di allergia generalizzata a clorexidina, che può provocare shock anafilattico potenzialmente letale se non viene fornita assistenza medica immediata. Comprende respirazione difficoltosa, tumefazione del viso, grave eruzione cutanea. In caso di reazione allergica a~~

clorexidina, il paziente deve interrompere immediatamente l'uso del prodotto e chiedere cure mediche adeguate.

²⁷ La dermatite da contatto con esamidina è associata a caratteristiche specifiche della reazione di Arthus, il che suggerisce il coinvolgimento di meccanismi immunologici umorali.

Esamidina può causare sensibilizzazione. La sua frequenza aumenta con la gravità delle anomalie epidermiche. Dal punto di vista clinico, di solito ha un aspetto diverso dal classico eczema da contatto: l'eruzione cutanea è solitamente infiltrata e costituita da papule emisferiche o papulo-vescicolari, in forma isolata o raggruppata. Queste sono più numerose e aderiscono in sede di applicazione dell'antisettico e si diffondono sotto forma di lesioni isolate. Spesso si risolvono lentamente.

Durante il periodo successivo all'immissione in commercio è stata segnalata dermatite da contatto suscettibile di essere causata da cocamidopropil betaina e dietanolammide degli acidi grassi di copra, due eccipienti contenuti nella soluzione cutanea (vedere paragrafo 4.4).

Eczema da contatto (possibile allergia locale a clorexidina, in particolare se utilizzata su membrane cutanee o mucose lesionate e su ulcere degli arti inferiori). Ciò può portare a un aggravamento di una lesione già significativamente infetta.

³² Irritazione oculare: in un contesto di esposizione accidentale.

⁴³ Dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati casi di erosione severa della cornea e di compromissione permanente della visione significativa dovuti a esposizione oculare accidentale, che in alcuni pazienti hanno reso necessario il trapianto di cornea (vedere paragrafo 4.4).

⁵⁴ Reazioni locali di intolleranza: dolore, prurito, sensazione di bruciore cutaneo, cute secca, arrossamento, in particolare a seguito di un uso ripetuto.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Shock anafilattico

Rischio di allergia generalizzata a clorexidina, che può provocare shock anafilattico potenzialmente letale se non viene fornita assistenza medica immediata. Comprende respirazione difficoltosa, tumefazione del viso, eruzione cutanea severa.

Nel caso in cui un paziente manifesti una reazione allergica a clorexidina, deve interrompere immediatamente l'uso del medicinale e rivolgersi a un medico.

Dermatite da contatto

Sono stati segnalati casi di dermatite allergica da contatto a causa di clorocresolo o clorexidina.

Eczema da contatto (possibile allergia locale a clorexidina, in particolare se utilizzata su lesioni cutanee o mucose e su ulcere degli arti inferiori). Ciò può portare a un aggravamento di una lesione già significativamente infetta.

La dermatite da contatto con esamidina è associata a caratteristiche specifiche della reazione di Arthus, il che suggerisce il coinvolgimento di meccanismi immunologici umorali. Esamidina può causare sensibilizzazione. La sua frequenza aumenta con la severità delle anomalie epidermiche. Dal punto di vista clinico, di solito ha un aspetto diverso dal classico eczema da contatto: l'eruzione cutanea è solitamente infiltrata e costituita da lesioni papulari o papulo-vescicolari emisferiche, in forma isolata o raggruppata. Queste sono più numerose e si uniscono in sede di applicazione dell'antisettico e si

diffondono sotto forma di lesioni isolate. Spesso si risolvono lentamente.

Durante il periodo successivo all'immissione in commercio è stata segnalata dermatite da contatto che si sospetta essere causata da cocamidopropil betaina e dietanolammide degli acidi grassi di copra, due eccipienti contenuti nella soluzione cutanea (vedere paragrafo 4.4).

~~Eczema da contatto (possibile allergia locale a clorexidina, in particolare se utilizzata su membrane cutanee o mucose lesionate e su ulcere degli arti inferiori). Ciò può portare a un aggravamento di una lesione già significativamente infetta.~~

[...]

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

[...]

Sono stati segnalati casi di dermatite da contatto (anche allergica) con Cyteal a causa della presenza di esamidina, **clorexidina o clorocresolo** o di due eccipienti contenuti nella soluzione cutanea.

Poiché contiene clorexidina, questo medicinale può provocare una grave reazione allergica generalizzata che potrebbe verificarsi entro pochi minuti dall'esposizione.

[...]

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 marzo 2025
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	12 maggio 2025
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	10 luglio 2025