

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind RPAS pentru clorocrezol/clorhexidină/hexamidină, concluziile științifice sunt următoarele:

Luând în considerare datele disponibile din literatura de specialitate privind hipersensibilitatea la clorocrezol, incluzând în unele cazuri o strânsă legătură temporală, și având în vedere un mecanism de acțiune plauzibil, PRAC consideră că legătura cauzală între clorocrezol/clorhexidină/hexamidină și reacțiile de hipersensibilitate, care includ dermatita de contact, este o posibilitate cel puțin rezonabilă. PRAC a concluzionat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin clorocrezol/clorhexidină/hexamidină trebuie modificate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru clorocrezol/clorhexidină/hexamidină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin clorocrezol/clorhexidină/hexamidină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament

CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru
medicamentul/medicamentele autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament (textul nou este **subliniat și îngrosat**, iar textul șters este tăiat)

Rezumatul caracteristicilor produsului

Punctul 4.4

Trebuie modificată o atenționare, după cum urmează:

[...]

S-au raportat cazuri de dermatită de contact (inclusiv alergică) în asociere cu hexamidină, **clorhexidină și clorocrezol** și doi excipienți conținuți în soluția cutanată (vezi pct. 4.8). În caz de simptome severe, administrarea CYTEAL trebuie întreruptă, iar pacienții trebuie să solicite sfatul medicului înainte de a utiliza CYTEAL din nou.

Acest medicament poate provoca o reacție alergică generalizată gravă din cauza conținutului de clorhexidină, care poate apărea la câteva minute după expunere.

[...]

- Punctul 4.8

Notele de subsol existente (*) pentru șoc anafilactic și dermatită de contact trebuie mutate la un nou subpunct „Descrierea reacției adverse selectate” din tabelul cu reacții adverse la medicament, conform modelului RCD.

O notă de subsol (*) se modifică pentru a reflecta faptul că șocul anafilactic s-a raportat în asociere cu clorhexidina.

La paragraful privind dermatita de contact se adaugă o nouă informație, care reflectă existența cazurilor de dermatită alergică de contact indusă de clorocrezolul sau clorhexidină.

[...]

ASO Tulburări ale sistemului imunitar

- Șoc anafilactic¹ (cu frecvență necunoscută)
- Hipersensibilitate¹ (cu frecvență necunoscută)
- Dermatită de contact² (cu frecvență necunoscută)

ASO Tulburări oculare

- Iritație oculară^{3 2} (cu frecvență necunoscută)
- Eroziune corneană, defect de epiteliu/leziune corneană, tulburarea de vedere permanentă semnificativă^{4 3} (cu frecvență necunoscută)

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

- Reacție la nivelul locului de aplicare^{5 4} (cu frecvență necunoscută)

[...]

1. Raportate în asociere cu clorhexidină.

~~¹- Risc de alergie generalizată la clorhexidină, care poate duce la șoc anafilactic care poate pune viața în pericol dacă nu se acordă asistență medicală imediată. Include dificultăți de respirație, umflarea feței, erupții cutanate severe. În cazul în care pacientul se confruntă cu o reacție alergică~~

la clorhexidină, acesta trebuie să oprească imediat utilizarea medicamentului și să solicite asistență medicală adecvată.

²- Dermatita de contact la hexamidină este asociată cu caracteristici specifice ale reacției Arthus, sugerând implicarea mecanismelor imunologice umorale.

Hexamidina poate cauza sensibilizare. Frecvența sa crește odată cu severitatea anomaliilor epidermice. Din punct de vedere clinic, aspectul este, de obicei, diferit de eczema de contact clasic: erupția cutanată este de obicei infiltrată și alcătuită din leziuni hemisferice papulare sau papulo-veziculoase, fie izolate, fie în grupuri. Acestea sunt mai numeroase și se contopesc la locul de aplicare a antisepticului și se răspândesc în leziuni izolate. În mod frecvent, se resorb încet.

În perioada post-punere pe piață s-au raportat cazuri de dermatită de contact, suspectată a fi cauzată de cocamidopropil betaină și dietanolamidă a acizilor grași de copra, doi excipienți conținuți în soluția cutanată (vezi pct. 4.4).

Eczemă de contact (posibilă alergie locală la clorhexidină, în special când se utilizează pe piele cu leziuni sau pe mucoase și pe ulcere ale piciorului). Poate agrava o leziune suprainfectată.

³². Iritație oculară: în contextul expunerii accidentale.

⁴³. După punerea pe piață s-au raportat cazuri de eroziune corneană severă și de tulburare de vedere permanentă semnificativă din cauza expunerii oculare accidentale, care au dus la necesitatea transplantului de cornee la unii pacienți (vezi pct. 4.4).

⁵⁴. Reacții de intoleranță locală: usturime, mâncărime, senzație de arsură la nivelul pielii, xerodermie, înroșire, în special în urma utilizării repetate.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Soc anafilactic

Risc de alergie generalizată la clorhexidină, care poate duce la șoc anafilactic care poate pune viața în pericol dacă nu se acordă asistență medicală imediată. Acesta include dificultăți la respirație, tumefiere facială, erupții cutanate severe.

În cazul în care un pacient are o reacție alergică la clorhexidină, trebuie să oprească imediat utilizarea medicamentului și să solicite asistență medicală adecvată.

Dermatită de contact

S-au raportat cazuri de dermatită alergică de contact indusă de clorocrezol sau clorhexidină.

Eczemă de contact (posibilă alergie locală la clorhexidină, în special când se utilizează pe piele cu leziuni sau pe mucoase și pe ulcere situate la nivelul piciorului). Aceasta poate agrava o leziune suprainfectată.

Dermatita de contact indusă de hexamidină este asociată cu caracteristici specifice reacției Arthus, sugerând implicarea mecanismelor imunologice umorale. Hexamidina poate cauza sensibilizare. Frecvența acesteia crește odată cu severitatea anomaliilor epidermice. Din punct de vedere clinic, de obicei, aspectul este diferit de eczema de contact clasică: erupția cutanată este de obicei infiltrativă și alcătuită din leziuni papulare sau papulo-veziculare hemisferice, fie izolate, fie în grupuri. Acestea sunt mai numeroase și confluează la locul de aplicare a antisepticului și se răspândesc în leziuni izolate. În mod frecvent, aceste leziuni se remit lent.

În perioada de după punerea pe piață s-au raportat cazuri de dermatită suspectată a fi cauzată de cocamidopropil betaină și dietanolamidă a acizilor grași de copra, doi excipienți conținuți în soluția

cutanată (vezi pct. 4.4).

~~Eczemă de contact (posibilă alergie locală la clorhexidină, în special când se utilizează pe piele cu leziuni sau pe mucoase și pe ulcere ale piciorului). Poate agrava o leziune suprainfectată.~~

[...]

Prospectul

- Punctul 2

[...]

S-a raportat dermatită de contact (inclusiv alergică) la Cyteal, din cauza prezenței hexamidinei sau a **clorhexidinei sau a clorocrezolului** sau a doi excipienți conținuți în soluția cutanată.

Acest medicament poate provoca o reacție alergică generalizată gravă din cauza conținutului de clorhexidină, care poate apărea la câteva minute după expunere.

[...]

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh din martie 2025
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	12 mai 2025
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	10 iulie 2025