

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy / aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) chlorkresolu/chlorhexidinu/hexamidinu byly přijaty tyto vědecké závěry:

S ohledem na dostupné údaje z literatury o hypersenzitivitě v souvislosti s chlorkresolem, v některých případech včetně úzké časové souvislosti, a s ohledem na pravděpodobný mechanismus účinku považuje výbor PRAC příčinnou souvislost mezi chlorkresolem/chlorhexidinem/hexamidinem a hypersenzitivními reakcemi, včetně kontaktní dermatitidy, přinejmenším za reálně možnou. Výbor PRAC dospěl k závěru, že v informacích o přípravku u přípravků obsahujících chlorkresol/chlorhexidin/hexamidin mají být provedeny odpovídající změny.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se chlorkresolu/chlorhexidinu/hexamidinu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího / léčivých přípravků obsahujících chlorkresol/chlorhexidin/hexamidin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh doporučuje změnu v registraci.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek
registrovaný / léčivé přípravky registrované na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text **podtržený a tučně**, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

Bod 4.4

Upozornění má být změněno takto:

[...]

Kontaktní dermatitida (včetně alergické kontaktní dermatitidy) byla hlášena u hexamidinu, **chlorhexidinu a chlorkresolu** a dvou pomocných látek obsažených v kožním roztoku (viz bod 4.8). V případě závažných příznaků je třeba léčbu přípravkem CYTEAL přerušit a pacient se musí před opětovným použitím přípravku CYTEAL poradit s lékařem.

Tento přípravek může z důvodu obsahu chlorhexidinu způsobit závažnou generalizovanou alergickou reakci, ke které může dojít během několika minut po expozici.

[...]

- Bod 4.8

Stávající poznámky pod čarou (*) týkající se anafylaktického šoku a kontaktní dermatitidy mají být přesunuty do nového podbodu „Popis vybraných nežádoucích účinků“ pod tabulkou nežádoucích účinků v souladu s QRD šablonou.

Poznámka pod čarou (*) se mění tak, aby uváděla, že anafylaktický šok byl hlášen v souvislosti s chlorhexidinem.

Do odstavce týkajícího se kontaktní dermatitidy se doplňuje nové znění, které uvádí, že případy alergické kontaktní dermatitidy souvisí s chlorkresolem nebo chlorhexidinem.

[...]

Třída orgánových systémů „Poruchy imunitního systému“

- anafylaktický šok¹ (frekvence „není známo“)
- hypersenzitivita[±] (frekvence „není známo“)
- kontaktní dermatitida^² (frekvence „není známo“)

Třída orgánových systémů „Poruchy oka“

- podráždění oka^{³ ²} (frekvence „není známo“)
- eroze rohovky, defekt epitelu / poškození rohovky, trvalé významné poškození zraku^{⁴ ³} (frekvence „není známo“)

Poruchy kůže a podkožní tkáň

- reakce v místě aplikace^{⁵ ⁴} (frekvence „není známo“)

[...]

1. Hlášeno v souvislosti s chlorhexidinem.

~~^{1±} Riziko generalizované alergie na chlorhexidin, které může vést k anafylaktickému šoku, jenž může být život ohrožující, pokud není poskytnuta okamžitá lékařská pomoc. Zahrnuje ztížené dýchání, otok obličeje, závažnou kožní vyrážku. V případě, že se u pacienta vyskytne alergická reakce na~~

chlorhexidin, musí pacient okamžitě přerušit používání přípravku a vyhledat náležitou lékařskou pomoc.

²- Kontaktní dermatitida jako reakce na hexamidin je spojena se specifickými projevy Arthusova fenoménu, což naznačuje zapojení humorálních imunologických mechanismů.

Hexamidin může vyvolat senzibilizaci. Její frekvence se zvyšuje v závislosti na závažnosti poškození epidermis. Její klinická podoba se obvykle odlišuje od klasického kontaktního ekzému: výsev je většinou papulózní či papulovezikulární s hemisferickými izolovanými nebo skupinovými lézemi a je velmi často infiltrován. Léze jsou nejpočetnější v místě aplikace antiseptika a odtud se šíří k okrajům již jen v izolovaných ložiscích. Regrese je velmi často pomalá.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena kontaktní dermatitida, v souvislosti s níž existuje podezření, že byla způsobena kokamidopropyl betainem a diethanolamidem mastné kyseliny kokosové, dvou pomocných látek obsažených v kožním roztoku (viz bod 4.4).

Kontaktní ekzém (možná lokální alergie na chlorhexidin, zejména pokud se používá na poraněnou pokožku nebo sliznice či na bércové vředy), který může vést ke zhoršení vysoce infikovaných lézí.

³². Podráždění oka: v souvislosti s náhodnou expozicí.

⁴³. Po uvedení přípravku na trh byly v důsledku neúmyslného zasažení oka hlášeny případy závažné eroze rohovky a trvalého významného poškození zraku, což vedlo k tomu, že u některých pacientů byla nutná transplantace rohovky (viz bod 4.4).

⁵⁴. Lokální reakce v důsledku intolerance: palčivá bolest, svědění, pocit pálení na kůži, suchá kůže, zrudnutí, zejména po opakovaném použití.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Anafylaktický šok

Riziko generalizované alergie na chlorhexidin, která může vést k anafylaktickému šoku, který může být život ohrožující, pokud není poskytnuta okamžitá lékařská péče. Zahrnuje ztížené dýchání, otok obličeje, závažnou kožní vyrážku.

V případě, že se u pacienta vyskytne alergická reakce na chlorhexidin, musí pacient okamžitě přerušit používání přípravku a vyhledat vhodnou lékařskou pomoc.

Kontaktní dermatitida

V souvislosti s chlorkresolem nebo chlorhexidinem byly hlášeny případy alergické kontaktní dermatitidy.

Kontaktní ekzém (možná lokální alergie na chlorhexidin, zejména pokud se používá na poraněnou kůži nebo sliznici a na bércové vředy). Může vést ke zhoršení stavu u superinfikované léze.

Kontaktní dermatitida jako reakce na hexamidin je spojena se specifickými projevy Arthusova fenoménu, což naznačuje zapojení humorálních imunologických mechanismů. Hexamidin může vyvolat senzibilizaci. Její frekvence se zvyšuje v závislosti na závažnosti poškození epidermis. Její klinická podoba se obvykle odlišuje od klasického kontaktního ekzému: výsev je většinou papulózní či papulovezikulární s hemisferickými izolovanými nebo skupinovými lézemi a je velmi často infiltrován. Léze jsou nejpočetnější v místě aplikace antiseptika a odtud se šíří k okrajům již jen v izolovaných ložiscích. Regrese je velmi často pomalá.

Po uvedení přípravku na trh byla hlášena kontaktní dermatitida, u které existovalo podezření, že byla

způsobena kokamidopropylbetainem a diolamidem kyseliny kokosové, dvěma pomocnými látkami obsaženými v kožním roztoku (viz bod 4.4).

~~Kontaktní ekzém (možná lokální alergie na chlorhexidin, zejména pokud se používá na poraněnou pokožku nebo sliznice či na běrcové vředy), který může vést ke zhoršení vysoce infikovaných lézí.~~

[...]

Příbalová informace

- Bod 2

[...]

V souvislosti s léčbou přípravkem Cyteal byla hlášena kontaktní dermatitida (včetně alergické kontaktní dermatitidy), způsobená přítomností hexamidinu, **chlorhexidinu nebo chlorkresolu** nebo dvou pomocných látek obsažených v kožním roztoku.

Tento přípravek může z důvodu obsahu chlorhexidinu způsobit závažnou celkovou alergickou reakci, ke které může dojít během několika minut po použití přípravku.

[...]

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v březnu 2025
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	12. května 2025
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	10. července 2025