Kozmetovigilancija

Rajić, Martina

Professional thesis / Završni specijalistički

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:143716

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

FARMACEUTSKO-BIOKEMIJSKI FAKULTET

Martina Rajić

KOZMETOVIGILANCIJA

Specijalistički rad

Zagreb, 2020.

Poslijediplomski specijalistički studij: Klinička farmacija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivan Pepić

Specijalistički rad obranjen je dana 26.2.2020. u Zagrebu na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Vesna Bačić Vrca
2. izv.prof.dr.sc. Ivan Pepić
3. dr.sc. Maja Lusina Kregar, znanstvena suradnica

Rad ima 77 listova.

PREDGOVOR

Ovaj specijalistički rad je prijavljen na Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i izrađen na Zavodu za farmaceutsku tehnologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Ivana Pepića.

Zahvaljujem svojem mentoru izv. prof. dr. sc. Ivanu Pepiću na podršci i savjetima tijekom izrade specijalističkog rada.

Posebna zahvala suprugu, roditeljima i sestri na ljubavi, povjerenju i strpljenju te na podršci i pomoći za vrijeme studija.

SAŽETAK

Cilj istraživanja:

Cilj predloženog specijalističkog rada je pregledno prikazati regulatorne, znanstvene i stručne aspekte praćenja neželjenih učinaka kozmetičkih proizvoda, s posebnim naglaskom na ulogu javnog ljekarnika. Preglednim prikazom kozmetovigilancijskih aktivnosti pridonijet će se boljem razumijevanju važnosti praćenja, dokumentiranja i izvješćivanja o neželjenim učincima kozmetičkih proizvoda.

Materijali i metode:

Pretraživanje je obavljeno prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu. Literatura je pretraživana od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada. Relevantni članci proučavani su analitično i kritično, a vezano uz: definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir eksperimentalnih metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke.

Rezultati:

Kozmetički proizvodi koriste se u svakodnevnom životu, od redovite njege i čišćenja do nadopune dermatološke terapije. Neželjene reakcije na kozmetičke proizvode mogu biti blage poput prolaznog crvenila, svrbeža ili teže kao kontakti iritativni ili alergijski dermatitis, kontaktna urtikarija, fototoksične ili fotoalergijske kontaktne reakcije. Čimbenici koji utječu na pojavu neželjenih reakcija su: tip kože (suha koža), postojeća bolest kože (atopijski dermatitis i slično), dob (dječja dob, starija životna dob), spol (ženski) i slično. Vanjski čimbenici koji utječu na pojavu neželjenih reakcija na kozmetičke proizvode mogu biti okolišni čimbenici

(hladnoća, vrućina), medicinski tretmani (laser, peeling) odnosno primjena neodgovarajućih proizvoda za njegu i čišćenje kože. Reakcija može biti na ukupni kozmetički proizvod, ali i na cijeli niz sirovina u kozmetičkim proizvodima poput konzervansa, aditiva i boja. Postojanje sustava kozmetovigilancije osigurava prepoznavanje, liječenje i sprječavanje neželjenih učinaka kozmetičkih proizvoda čime se povećava briga o javnom zdravlju. Ljekarnik je zdravstveni stručnjak koji je vrlo često u prvom kontaktu s pacijentima koji prijavljuju neželjene učinke kozmetičkih proizvoda, te su se u nekim zemljama EU ljekarnici iznimno angažirali u nadzoru i prijavi takvih neželjenih reakcija. Potrebno je osigurati uspješnu implementaciju novih smjernica o savjetovanju primjene kozmetičkih proizvoda u rizičnih skupina pacijenata (trudnice, djeca, alergičari), a s ciljem prevencije neželjenih učinaka. Također, temeljem iskustava ljekarnika iz EU posebno je važno prepoznati rizične kozmetičke proizvode, i angažirati se u prijavi neželjenih reakcija uzrokovanih njihovim korištenjem.

Zaključak:

Kozmetička direktiva Europske unije, osim definiranja kozmetičkog proizvoda, naglašava da ne smije nanositi štetu ljudskom zdravlju kada se primjenjuje u uobičajenim ili razumno predvidivim uvjetima uporabe. Moderan kozmetički proizvod siguran je za većinu korisnika, a nuspojave su vrlo rijetke jer proizvođači ulažu velike napore u njegovu sigurnost, kontrolu kvalitete i testiranje proizvoda prije puštanja na tržište. Unatoč tim naporima, javljaju se neželjeni učinci. Kako bi se olakšala prijava o ozbiljnim neželjenim učincima kozmetičkih proizvoda, Europska komisija je izradila Smjernice za izvještavanje o ozbiljnim neželjenim učincima koji nastaju uporabom kozmetičkih proizvoda (engl. *serious undesirable effects* - SUE) i smjernice za Procjenu uzročnosti neželjenih posljedica uzrokovanih kozmetičkim proizvodima, a to sve s ciljem javnog zdravlja.

SUMMARY

Objectives:

The objective of this paper is to introduce with the regulatory, scientific and professional aspects of monitoring the adverse effects of cosmetic products, with particular emphasis on the role of the public pharmacist. An overview of cosmetic-vigilance activities will contribute to a better understanding of the importance of monitoring, documenting and reporting adverse effects of cosmetic products.

Materials and methods:

The literature search was performed by topic of research, case studies, the authors and the journal. The search was conducted from general to more specialized articles and articles relevant for this work were selected. Relevant articles were studied analytically and critically with regard to the definition of a scientific and /or technical problem, the research of existing knowledge on a defined problem (literary citations), the formulation of a work hypothesis, the selection of hypothesis testing methods, the presentation and analysis of the results and the derived conclusions.

Results:

Cosmetic products are used in everyday life, from regular care and cleaning to supplementing dermatological therapy. Adverse reactions to cosmetic products can be mild, such as transient redness, itching, or more severe as contact irritant or allergic dermatitis, contact urticaria, phototoxic or photoallergic contact reactions. Factors affecting the occurrence of adverse reactions are: skin type (dry skin), existing skin disease (atopic dermatitis, etc.), age (childhood, older age), gender (female) etc. External factors that influence the occurrence of adverse reactions to cosmetic products may be environmental factors (cold, heat), medical treatments

(laser, peeling) or the use of inappropriate skin care and cleaning products. The reaction can be to the total cosmetic product, but also to the full range of raw materials in cosmetic products such as preservatives, additives and colors. The existence of a cosmetovigilance system ensures that the side effects of cosmetic products are identified, treated and prevented, thereby increasing public health concerns. The pharmacist is a healthcare professional who is very often in first contact with patients reporting the side effects of cosmetic products, and in some EU countries pharmacists have been extremely involved in monitoring and reporting such adverse reactions. Successful implementation of new guidelines on counseling the use of cosmetic products in risk patients (pregnant women, children, allergies) should be ensured, with the aim of preventing side effects. Also, based on the experience of EU pharmacists, it is especially important to identify risky cosmetic products and engage in the reporting of adverse reactions caused by their use.

Conclusion:

In addition to defining a cosmetic product, the EU Cosmetics Directive emphasizes that cosmetics must not cause harm to human health when applied under normal or reasonably predictable conditions of use. Modern cosmetics are safe for most users, and side effects are very rare as manufacturers put great effort into its safety, quality control and product testing before launch. Despite these efforts, side effects occur. To facilitate the reporting of serious adverse effects of cosmetic products, the European Commission has developed Guidelines for the Reporting of Serious Undesirable Effects (SUEs) and guidelines for the Causation of Adverse Effects of Cosmetic Products, all with public health goal.

SADRŽAJ

1 UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA 1
1.1 Neželjene reakcije na kozmetičke proizvode 1
1.1.1 Alergijske reakcije 1
1.1.2 Fotoosjetljivost 9
2 CILJ ISTRAŽIVANJA 14
3 MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI 15
3.1 Kozmetički proizvod 16
3.2 Supstance u kozmetičkom proizvodu koje uzrkuju neželjene reakcije 18
3.2.1 Alergeni 18
3.2.2 Podloge i sredstva za vlaženje 28
3.3 Kozmetovigilancija 33
3.4 Sigurnost potrošača kao preduvjet 34
3.5 Dokumentacija s podacima o kozmetičkom proizvodu 36
3.6 Izvješće o sigurnosti kozmetičkog proizvoda 40
3.7 SIGURNOST KOZMETIČKOG PROIZVODA 43
3.8 Procjena uzročnosti 48
3.9 Upravljanje ozbiljnim neželjenim učincima 56
3.10 Opseg obavijesti o ozbiljnim neželjenim učincima (SUE) 57
3.11 Prijava ozbiljnih neželjenih učinaka (SUE) 61
3.12 Privatnost podataka 63
3.13 Informacije za potrošače 63
4 RASPRAVA 66
5 ZAKLJUČAK 71
6 LIERATURA 73
7 ŽIVOTOPIS 77

1 UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA

Kozmetički i toaletni proizvodi vrlo popularni, njihova uporaba raste jer je fizički izgled vrlo važan u mnogim kulturama. Prosječnom potrošaču kozmetički proizvodi služe za uljepšavanje kože, kose i noktiju. Kozmetička direktiva Europske unije, osim definiranja kozmetičkog proizvoda, naglašava da kozmetički proizvod ne smije nanositi štetu ljudskom zdravlju kada se primjenjuje u uobičajenim ili razumno predvidivim uvjetima uporabe. Općenito gledano, potrošači smatraju da su kozmetički proizvodi sigurni jer prolaze nekoliko testova procjene sigurnosti i podnošljivosti prije puštanja na tržište. Usprkos tomu, tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, postali smo svjesni da mogu izazvati štetne učinke. Broj do sada poznatih štetnih učinaka doista je vrlo nizak. U slučaju kozmetičkih proizvoda prisutne su blage do umjerene reakcije te su one podcijenjene zbog samodijagnostike i samoliječenja. Međutim, mora se naglasiti da su zabilježene i teške reakcije (1).

1.1 NEŽELJENE REAKCIJE NA KOZMETIČKE PROIZVODE

1.1.1 ALERGIJSKE REAKCIJE

Alergijske su bolesti posljedica niza specifičnih imunorekacija preosjetljivosti od tipa I do IV koje se zbivaju na različitim organima, a najčešće na koži, sluznicama dišnog sustava i probavnog sustava. Različiti unutarnji i vanjski uzroci utječu na razvoj alergijske bolesti (2).

Neželjene reakcije na kozmetičke proizvode su najčešće reakcije na koži kao što su kontaktni dermatitis (alergijski i iritativni), fototoksične i fotoalergiske reakcije, kontaktna urtikarija i hiper/ hipopigmentacija (3).

ALERGIJSKI KONTAKTNI DERMATITIS

Dermatitis ili egzem sinonimi su za upalno stanje kože izazvano brojnim uzrocima. Kontaktni alergijski dermatitis (KAD), jedan od tipova dermatitisa, upalna je dermatoza koja nastaje kao posljedica imunoreakcije tipa IV po Coombsu i Gellu (2).

U akutnoj fazi često ga je teško razlikovati od nealergijskog, te se dijagnoza postavlja na temelju anamneze te nalaza epikutanog testa. Najčešće su senzibilizirani izloženi dijelovi tijela, kao što su koža lica, vrata te okrajina (šake, podlaktice, dorzumi stopala) (4).

U dermatološkim ambulantama KAD čini 5-15% svih upalnih kožnih bolesti. U općoj je populaciji broj oboljelih 1- 10%. KAD se podjednako pojavljuje u muškaraca i žena, iako se na šakama češće pojavljuje u žena. Bolesnici se mogu senzibilizirati na jednu ili više kemijskih tvari i na svaku neživu tvar. Reakcije mogu biti akutne, subakutne, subkronične i kronične (2). Najčešće su kontaktne alergije na metale (nikal, kromati, kobalt), živu, sastojke plastike, epoksidne smole, smjesu mirisa, katrane drvenog ugljena, peruvijanski balzam i dr. (5). Na vjeđama, primjerice, kontaktni alergijski dermatitis često je uzrokovan tvarima iz dekorativnih kozmetičkih proizvoda, kao što su sjenila, maskare, lak za nokte, tekući puderi, no i dezinficijensi u kozmetičkim kremama mogu uzrokovati KAD; pigmenti, soli teških metala, konzervansi i aditivi i drugo (2).

ETIOPATOGENEZA: Akutni kontaktni alergijski dermatitis upalna je dermatoza nastala zbog kasne alergijske reakcije preosjetljivosti (tip IV rekacije po Coombsu i Gellu) i difundiranja antigena do malih krvnih žila dermisa u kojima dolazi u kontakt s prethodno senzibilizirajućim limfocitima T te kožne promjene obično nastaju 24 do 48 sati nakon rekontakta s alergenom na koji je organizam prethodno senzibiliziran. Za patogenski mehanizam KAD-a bitno je međudjelovanje antigen i antigen-prezentirajućih stanica u koži, tj. Langerhansovih stanica (LS) u epidermisu, te pomoćničkih limfocita T, dendritičkih makrofaga i supresorskih limfocita

u dermisu. Obično kontaktna preosjeljivost nastaje zbog kasne alergijske preosjetljivosti tek nakon višekratne izloženosti tijekom nekoliko mjeseci ili godina, iako može biti izazvana već pri prvom kontaktu, nakon čega se senzibilizacija očituje nakon jednog od nekoliko tjedana. Ona se odigrava u dvije faze: 1. faza senzibilizacije- aferentna faza i 2. elicitacijska faza- eferentna faza. Aferetnu fazu čini kontakt hapten- kožni ili serumski proteini koji čine kompletni antigen s Langerhansovim stanicama (LS) i limfocitima. Taj kompleks aferentnim krvnim žilama dolazi do regionalnih limfnih čvorova, gdje LS a antigenima klase II glavnog kompleksa tkivne (MHCII) prezentiraju antigenske peptide CD4+ limfocitima i producira se populacija specifičnih senzibiliziranih CD4 limfocita. Dio aktivnih limfocita ostaje i doživotno u koži kao memorijske stanice, a drugi dio podliježe kontroli supresorskih limfocita T. Elicitacisjka faza nastaje nakon ponovnog kontakta alergena s memorijskim CD4+ limfocitima. Tako aktivni CD4+ limfociti otpuštaju interferon-gama (INF-y) koji uzrokuje ekspresiju unutarstaničnih adhezijskih molekula (ICAM-1), a poslije i MHC II molekule na keratinocitima, a na endotelnim stanicama kapilara otpuštaju postinflamcijske citokine (IL-1, IL-6, GM-CSF) koji su odgovorni za nastanak karakterističnih egzemskih promjena u KAD-u, za manifestnu fazu bolesti. Pri tome se luče citokini koji privlače i aktiviraju druge limfocite, makrofage i leukocite na stvaranje topljivih čimbenika (čimbenik inhibicije i aktivacije makrofaga/ MIF, MAF/ limfokini, monokini, kemotaktični čimbenici), odgovorni za aktivaciju kompletnog sustava, proteolitičkih enzima, vazoaktinih tvari, limfokina, koji zajedno dovode do upalne reakcije i izravne vitolize keratinocit, te nastanka spongioze.

Uzroci kontaktnog alegijskog dermatitisda mogu biti biljke, lijekovi (kinin, sulfonamidi, penicilin i drugi antibiotici, živini spojevi, rezorcin) dezimficijensi (asepsol), insekticidi, sredstva za pranje i čišćenje, predmeti od plastičnih masa, odjevni predmeti (niklene kopče, ukrasni predmeti od kroma)kozmetička sredstva, gumeni i kožni predmeti (cipele, remenje), prehrambeni proizvodi te razna druga sredstva.

Na pojavu KAD-a utječu različiti čimbenici kao što je senzibilizinogeni potencijal kontaktne alergogene tvari, oštećena zaštitna barijera kože (kiseli pH kože, oštećen film lipida na površini kože i integritet rožnatog sloja), učestalost izloženosti alergenu, koncentracija alergena, stanje imunološkog sustava.

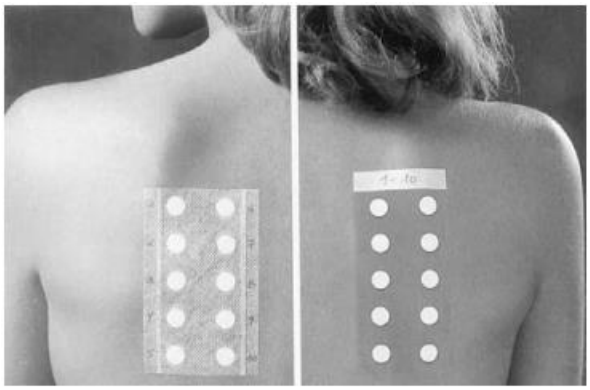
KLINIČKA SLIKA: Klinički se akutni oblik KAD-a najčešće pojavljuje na otkrivenim dijelovima tijela, npr. na koži lica, vrata, dorzalnim stranama šaka i stopala, podlakticama, a promjene su najčešće praćene svrbežom kože. Zamjećuju se različite faze: eritematozna faza (oštro ograničeni eritem i edem kože), vezikulozna faza (vezikule, rjeđe bule), madidirajući stadij (s erozijama i vlaženjem).

Za kronični oblik KAD-a karakteristična je suha koža, infiltrirana, pojačan kožni crtež, ragade s lihenoidnim i plosnatim papulama unutar žarišta (tzv. Lihchenificatio, zbog podražaja grebanjem), krustozni stadij, skvamozni stadij. Klinička se lika može kroničnog KAD-a može pojaviti na bilo kojem dijelu kože, no češće na koži šaka i prstiju, na licu, na postraničnim dijelovima prstiju itd.Smatra se da kronični KAD nastaje najčešće kao posljedica stalnog utjecaja naprepoznatljivih alergena uz izraženu sklonost pojavi egzema (2).

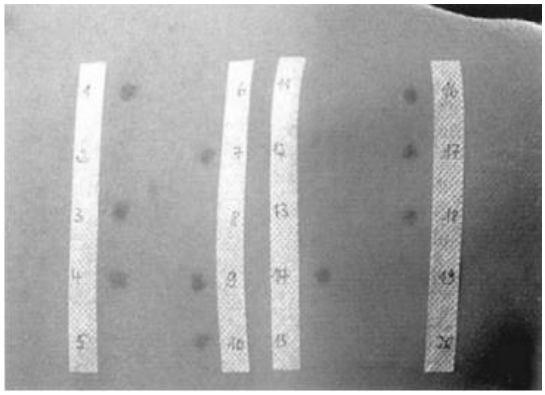
Slika 1. Kontaktni alergijski dermatitis uzrokovan kremom diklofenaka (6)

DIAGNOZA: Diagnoza KAD-a postavlja se na temelju anamneze i kliničke slike, a potvrđuje pozitivnim nalazom epikutanog testa. Prepoznavanjem i isključivanjem uzročnog alergena, akutni oblik kontaktnog dermatitisa prolazi unutar 3 do 4 tjedna, ali pri ponovnom kontaktu s njim bolest se opet pojavljuje. Kod jako opsežnih promjena u perifernoj se krvi može pojaviti eozinofilija.

Za dokazivanje KAD-a primjenjuje se kao referentan test *in vivo* za kasnu preosjetljivost-epikutani (*patch*) test na standardnu seriju alergena ili i na ciljane (profesionalne) alergene te *photopatch* testiranje (*patch* test + UV obasjavanje). Epikutani ili *patch* test izvodi se na predhodno očišćenoj koži leđa uz primjenu alergena u vazelinskoj podlozi i pokriva se filtrirnim papirom, celofanom i leukoplastom.


Slika 2. Prikaz *patch* kožnog testa (7)

Reakcija se očitava nakon 24 ili 48 sati, odnosno 96 sati od okluzije po propozicijama Internacionalne grupe za istraživanje kontaktnih dermatitisa (ICDRG). Po pravilu se testiranje obavlja netoksičnim koncentracijama antigena i u farmakološki propisanim otapalima. Upotrebljavaju se alergeni „standardne serije“ Imunološkoga zavoda (Zagreb) ili od drugih europskih proizvođača alergena, a to su oni antigeni s kojima se susrećemo u svakodnevnom životu i radu. Ciljani, dodatni alergeni čine dopunsku seriju i karakteristični su pojedina zvanja. Pozitivne reakcije u patch-testu na mjestu aplikacije alergena očitavaju se određivanjem pojave od slabog eritema i edema kože, do jačeg eritema, edema, pojave papula i vezikula, infiltrata, brojnih papula i vezikula (2).



Slika 3. Pozitivne kožne reakcije u *patch* kožnom testu (7)

KONTAKTNA URTIKARIJA

Urtikarija je monomorfna dermatoza s iznenadnim pojavljivanjem urtika i česta je dermatološka bolest. Urtikarija narušava kvalitetu života i teško ju je liječiti. Urtikarija može imati blagi oblik, no često može i životno ugroziti bolesnika nastankom anafilaksije. Akutna se urtikarija očituje urtikama koje naglo nastaju brzo i nestaju te traje nekoliko dana. Kronična urtikarija traje tjednima, mjesecima, čak i godinama.

Slika 4. Akutna urtikarija na NSAID (8.)

ETIOPATOGENEZA: Urtikarija je posljedica nastanka edema u dermisu i povečane kapilarne propsnosti s difuzijom seruma i različitih medijatora u tkivo (edem) te podražaja živčanih završetaka u dermisu/svrbež. Nakon injekcije histamina u koži se očituje tipična Lewisova trojna reakcija. U najvećeg broja slučajeva urtikarije dokaže se aktivacija mastocita u koži i otpuštanje medijatora nakon degranulacije u krvnim žilama (histamin, heparin, različiti enzimi, prostaglandini i leukotrijeni) koji su odgovorni za urtikarijsku promjenu. Stečeni angioedem ima isti patogenski mehanizam i često se klinički očituje zajedno s urtikarijom. Mastociti su glavne efektorske stanice u največeg brojaurtikarija i angioedema. Mastociti u koži prileže na fibronektin i laminin nakon kasne aktivacije (VLA) od β1-integrina, VLA-2, VLA-4 i VLA-5 i

na vitronektin preko αvβ3-integrina. Mastociti u koži otpuštaju histamin odgovoran za nastanak urtikarije, kao i supstanca 48/80, C5a, morfin i kodein. Neuropeptidi, tvar P, vazoaktivni intestinalni peptidi i somatostatin, ali ne neurotenzin, zatim neurokini A i B, bradikinin ili kalcitonin o genu ovisan peptid aktiviraju mastocite na otpuštanje histamina. Propusnost krvnih žila uzrokovana je najviše preko H1-recepora, premda mogu sudjelovati i mehanizmi preko H2-receptora.

Najčešći imunosni mehanizmi kod urtikarije jest tip I. Reakcija posredovana IgE protutijelima. Patogenski se klasifikacija urtikarija/angioedema temelji na imunosnom tipu I-III reakcija, neimunosnom i idiopatskim uuzrocima. Za nastanak urtike bitna je reakcija IgE ili reakcija vezana za receptor za IgE udružen s poremećajem komplementarnog sustava te aktivaciju drugih citokina. Stimuliranje živčanog sustava, fizikalni uzroci i različite kemisjke tvari (histamin), supstancija P u aksonskom refleksu, otpuštanje histamina nekon degranulacije mastocita, može također sudjeovati u modulaciji živčane aktinosti i tonusa krvnih žila. U kolinergičnoj urtikariji stimulus je gotovo uvijek neuralni. Urtikarija je povezana i s infektivnim bolestima (hepatitis B, infektivna mononukleoza i H. Pylori idr.) U kontaktnoj urtikariji alergen uzrokuje degranulaciju mastocita u koži. Neupalne tvari, konzervansi i aditivi uzrokuju urtikariju na neimunosnoj podlozi.

KLINIČKI OBLICI URTIKARIJE: Urtikarija se očituje iznenadnom pojavom ružičastih urtika (*urticaria rubra*), koji svrbe. Katkada su bijele (*urticaria porcellanea*), hemoragične, hiperpigmentirane (kronična urtikarija), anularne ili circinalne. Veličine su od nekoliko milimetara do nekoliko centimetara u promjeru. Trajanje je urtika od nekoliko sati do, rjeđe, 24 do 48 sati ili su duljeg trajanja. Ako su veličine muškog dlana, tada se nazivaju divovskim urtikama. Kontaktna je urtikarija uzrokovana kemijskim tvarima nakon izravnog dodira kože s hranom, biljkama, gumom (lateks), lijekovima, kozmetičkim proizvodima, industrijskim tvarima, tekstilom. Češće se očituje na licu i šakama. Potrebno je epikutano testiranje (2).

1.1.2 FOTOOSJETLJIVOST

Neki kozmetički sastojci uzrokuju preosjetljivost na odgođeni tip samo kada je područje koje sadrži kontaktni alergen izloženo UVA svjetlu. Dijagnoza se često sumnja kada je ekcem ograničen na fotodistribuciju. *Photopatch* testiranje se može obaviti kako bi se odredio uzročnik. *Photopatch* testiranje je slično standardnom epikutanom testu testu, međutim, flasteri se uklanjaju 24 sata, zatim se mjesta ispitivanja izlažu 10 do 15 J UVA svjetla flasteri se zamjenjuju u njihovom izvornom položaju. Flasteri se uklanjaju i očitavaju 48 sati nakon. Najčešći uzroci fotoalergije trenutno su sastojci za zaštitu od sunca. PABA, derivati PABA, oksibenzon, cinamati i avobenzon također mogu uzrokovati fotoalergiju. Budući da je krema za sunčanje namijenjena za primjenu na koži izloženoj suncu, fotoalergija na kreme za zaštitu od sunca često izgleda klinički identične standardnoj kontaktnoj alergiji (9).

Tablica 1.: Klinička obilježja fotoosjetljivosti (prilagođeno literaturnom navodu 10)

Prevladavaju u fototoksičnim reakcijama	**Prevladavaju u fotoalergijskim reakcijama**
Jaka sunčeva opeklina	Urtikarija na fotoeksponiranim područjima
Pseudoporfirija	Akutni ili subakutni ekcem
Fotooniholiza	Helitis
Hiperpigmentacija	Promjene slične eritemi multiforme
Hipopigmentacija (lezije slične vitiligu)	Lihenoidne erupcije
Teleangiektazija Purpura	Subakutni ili akutni *lupus erythematosus*
Aktiničke keratoze Karcinom pločastih stanica	Reakcije slične pelagri

FOTOTOKSIČNI DERMATITIS

Fototoksični je dermatitis fotokemijski uvjetovana upala kože koja se ne zasniva na imunosnim mehanizmima.

ETIOPATOGENEZA: Fotoksična reakcija zahtjeva prisutnost fotosenzibilizirajuće tvari te UV svjetla (najčešće UVA dijela spektra). Fotosenzibilizirajuća tvar pojačava učinak UV svjetla te niže, neeritrematogene doze UV svjetla uzrokuju akutnu upalnu reakciju sličnu solarnom dermatitisu. Fototoksična tvar u kombinaciji s UV svjetlom dovodi do stvaranja slobodnih radikala „singlet“ kisika i perokisda. Riječ je o visokoreaktivnim oblicima koji oštećuju keratinocite. Fotosenzibilizator može djelovati preko kože, nakon resorpcije iz probavnog sustava te parenteralno (lijekovi). Preko kontakta mogu djelovati akridinske boje (kemijska industrija), Eozin (laboratorij), furanokumarini (biljke: peršin, celer, kopar itd.), katranin (cestogradnja). Od lijekova fototoksično djeluju ciprofloksacin, tetraciklini, furosemid, amiodaron, grizeofulvin, fenotiazin, nalidiksinska kiselina itd.

KLINIČKA SLIKA: Na suncu izloženim područjima naglo se razvija akutni dermatitis s eritemom, edemom, bulama i dugotrajnom rezidualnom hiperpigmentacijom. U težim se slučajevima može pojaviti i fotooniholiza.

BERLOQUE DERMATITIS

Berloque dermatitis inačica je fototoksičnog dermatitisa obilježena hiperpigmentacijom koja se pojavljuje nakon lokalne primjene fototokičnih tvari u kozmetičkim sredstvima.

Bolest je mnogo češća u žena. Danas se pojavljuje rjeđe jer su fototoksične tvari uklonjene iz kozmetičkih sredstava.

ETIOPATOGENEZA: Bolest nastaje kao rezultat primjene kozmetičkih sredstava (parfema, kolonjske vode, krema) koje sadržavaju *oleum bergamottae* i slične tvari. Promjene nastaju nakon izlaganja Sunčevu UVA svjetlu.

KLINIČKA SLIKA: Na mjestu primjene kozmetičkog sredstva nastaje eritem, a katkad i bule. Često je riječ o trakastim oblicima, jer se kozmetičko sredstvo slijeva prema dolje. Najčešće zahvaćena mjesta jesu čelo,obrazi, vrat, područje dekoltea. Karakterističan je nastanak poslijeupalnih pigmentacija. Kod malih doza UV zračenja, hiperpigmentacije mogu nestati bez predhodnog eritema.

Najvažnija je upotreba krema sa zaštitnim faktorom i izbjegavati upotrebe kozmetičkih sredstava koja sadržavaju fotosenzibilizirajuće tvari. Za uklanjanje pigmentacija rabe se 2- 4%-tni hidrokinon i/ili lokalni retinoidi. Rezidualne hiperpigmentacije mogu se pokušati ukloniti rubinskim laserom.

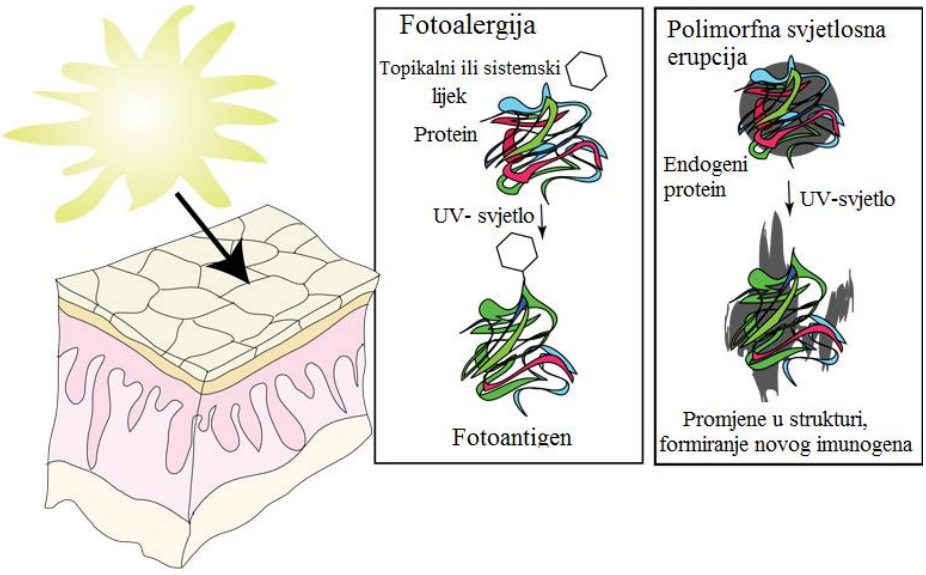
FOTOALERGIJSKI DERMATITIS

Fotoalergijski je dermatitis kožna upala u čijem nastanku, uz fotosenzibilizator i svjetlo, sudjeluju i imunosni mehanizmi. Mnogo je rjeđi od fototoksičnih reakcija.

ETIOPATOGENEZA: Fotoalergijski dermatitis ima obilježja alergijskog dermatitisa potrebna je prethodna izloženosti alergenu, a samo u manjeg broja izloženih osoba dolazi do senzibilizacije i imunosnog odgovora uz razvoj kliničkih simptoma.

Fotosenzilizator može ući u kožu izravnim kontaktom ili sustavno. Kada je bolesnik senzibiliziran, bilo koji način izloženosti alergenu dovodi do nastanka bolesti:izravni kontakt uzrokuje fotolergijski i kontaktni dermatitis, a sustavna izloženost hematogeni fotoalergijski dermatitis. Pod utjecajem svjetla (najčešće UVA) fotosenzibilizator se aktivira, spaja se s proteinima kože, mijenja kemijsku strukturu i postaje potpuni alergen. Nakon toga slijedi

uključenje imunosnih mehanizama i pojava promjena na koži. Najčešće je riječ o reakcijama kasne preosjetljivosti (kao kod alergisjkog kontaktnog dermatitisa), amnogo rjeđe o IgE posredovanoj preosjetljivosti (fotoalergisjka kontaktna urtikarija). Danas su najčešći lokalni fotosenzibilizatori kreme sa zaštitnim faktorom („kreme za sunčanje), dok su fenotiazini, sulfonamidi, hidroklorotiazid i kinidin najčešći sustavni fotosenzibilizatori. Mnoge tvari mogu izazvati i fototoksične i fotoalergijske reakcije.



Slika 5. Fotoalergijske reakcije. U fotoalergijskim reakcijama mali fotosenzibilizatori mogu se ponašati kao hapteni i pomoću UVsvijetla vezati za veće molekule i tvoriti antigene. Vjeruje se da kod polimorfne svjetlosne erupcijepostoji endogeni protein ili neka druga molekula koja može apsorbirati UV svijetlo i kemijski mijenjati svoju strukturu. (prilagođeno prema literaturnom navodu 11)

KLINIČKA SLIKA: Klinička slika u akutnoj fazi fotoalergijskog kontaktnog dermatitisa odgovara onoj kod kod kontaktnog alergijskog dermatitisa:eritem, papule, vezikule uz osjećaj svrbeža i/ili pečenja. Promjene se nalaze na suncu izloženoj koži gdje je primjenjen fotosenzibilizator. U slučaju sustavno inesenog fotosenzibilizatora, promjene se nalaze na svim suncu izloženim područjima. Na pokrivenim djelovima kože nema promjena. Ako točnba

diagnoza nije postavljena te se nastavi izlaganje alergenu, promjene postaju kronične uz razvoj lihenifikacije i hiperpigmentacije. Kod fotoalergijskoga kontaktnog dermatitisa pozitivan je *photopatch* test (11).

2 CILJ ISTRAŽIVANJA

Praćenje kozmetičkog proizvoda nakon što je stavljen na tržište je od primarne važnosti kako bi se zaštitili potrošači i javno zdravlje. Svrha sustava kozmetovigilancije nije samo u istraživanju štetnih sastojaka kozmetičkih proizvoda nego smanjenje pojave neželjenih reakcija te suradnja i koordinacija između različitih znanstvenih stručnjaka, zdravstvenih tijela, industrije / proizvođača i potrošačkih organizacija. Kozmetovigilancija pridonosi povećanju sigurnosti kozmetičkih sredstava koja se koriste unutar populacije što je jedan od ciljeva javnog zdravlja.

3 MATERIJALI I METODE – SUSTAVNI PREGLED SAZNANJA O TEMI

Pri pretraživanju literature traženi su odgovori na specifična pitanja vezana za problematiku ovoga specijalističkog rada. Pretraživanje je obavljeno prema temi istraživanja, predmetu istraživanja, autorima i časopisu.

Ciljana pretraga provedena je na bazama PubMed, Science Direct, Google Scholar te su se koristila izvješća i uredbe vodećih regulatornih tijela Europske unije.

Literatura je pretraživana od općih prema specijaliziranim člancima pri čemu su odabrani članci relevantni za problematiku ovoga specijalističkog rada. Relevantni članci proučavani su analitično i kritično, a vezano uz: definiranje znanstvenog i/ili stručnog problema, istraživanje postojećih znanja o definiranom problemu (literaturni navodi), oblikovanje radne hipoteze, odabir eksperimentalnih metoda za ispitivanje hipoteze, prikaz i analizu rezultata te izvedene zaključke. Pri proučavanju relevantnih članaka izdvojeni su najvažniji rezultati, rasprave i zaključci, koji su prikazani ovim specijalističkim radom.

3.1 KOZMETIČKI PROIZVOD

Kozmetički proizvodi su proizvodi koji zadovoljavaju definiciju iz Direktive 93/35 „Kozmetički proizvod" znači bilo koja tvar ili pripravak koji dolazi u kontakt s različitim vanjskim dijelovima ljudskog tijela (epidermis, kosa, nokti, usne i vanjski spolni organi), zubima i sluznicom usne šupljine s ciljem da ju čisti, parfumira, mijenjati njihov izgled, ispravljati tjelesne mirise štiteći ih ili održavajući ih u dobrom stanju. Kozmetički proizvodi također moraju biti usklađeni s prilozima unutar Direktive i marketinškim propisima.

Prilozi su uglavnom popisi tvari uspostavljeni kako bi se osigurala sigurnost kozmetičkih proizvoda. Postoji VIII priloga. Najvažniji su: prilog II, koji se odnosi na zabranjene sastojke, i prilog III popis tvari koje podliježu ograničenjima ili posebnim uvjetima uporabe. Prilozi IV., VI. I VII. su ograničavajući popisi dopuštenih bojila,konzervansi i UV filteri.

Kozmetički proizvodi su bili regulirani direktivom 76/768 / EEZ koja je u srpnju 2013. zamijenjena Europskom uredbom o kozmetičkim proizvodima. Kozmetički proizvodi definiraju se ovisno o njihovoj funkciji i mjestu primjene. Mogu se koristiti kod kuće, ali i na poslu, kao higijenski ili profesionalni proizvodi. Ograničenja upotrebe nekih sastojaka iz priloga znače da je dopušten bilo koji sastojak koji nije na popisu, ali kako je kozmetička industrija vrlo kreativna te koristi sastojke koji nisu navedeni u prilozima takvi su sastojci potencijalno novi alergena (12). Kozmetička industrija koristi oko 13.000 tvari koje odgovaraju više od 30.000 različitih komercijalnih naziva. Kozmetički proizvodi su važna stavka u trgovinskoj bilanci industrijaliziranih zemalja (13).

Za razliku od lijekova, ne postoji agencija za procjenu sigurnosti kozmetičkih proizvoda, ne postoje marketinška ograničenja, niti procjena omjer rizika i koristi. Također, ne postoji jamstvo da će svaka serija biti jednaka. Kozmetički proizvod ne može imati terapijsko djelovanje te osim toga, ne smije uzrokovati štetu ljudskom zdravlju kada se primjenjuje pod

normalnim ili razumnim uvjetima uporabe - 93/35 / EEZ. Usprkos ovoj zakonskoj obvezi da ne smije nanositi štetu ljudskom zdravlju kada se primjenjuju pod normalnim uvjetima uporabe, provedena istraživanja u općoj populaciji pokazala su da je oko 12% korisnika imali su neželjene učinke s jednim ili više kozmetičkih proizvoda unutar pet godina (12).

Kozmetički proizvodi mogu uključivati kreme, emulzije, losione, gelove i ulja za kožu, maske za lice, obojene podloge (tekućine, paste, prah), pudere za šminkanje, pudere za poslije kupanja, higijenske pudere, toaletne sapune, sapune za dezodoriranje, parfeme, toaletne vodice i kolonjske vode, pripravke za kupanje i tuširanje (soli, pjene, ulja, gelove), depilatore, dezodoranse i sredstva protiv znojenja, bojila za kosu, proizvode za kovrčanje, ravnanje i fiksiranje kose, proizvode za učvršćivanje kose, proizvode za pranje kose (losione, suhe šampone, šampone), regeneratore (losione, kreme, ulja), proizvode za oblikovanje frizure (losione, lakove, briljantine), proizvode za brijanje (kreme, pjene, losione), šminku i proizvode za skidanje šminke, proizvode namijenjene za nanošenje na usne, proizvode za njegu zuba i usta, proizvode za njegu i bojenje noktiju, proizvode za vanjsku intimnu higijenu, proizvode za sunčanje, proizvode za samotamnjenje, proizvode za izbjeljivanje kože i proizvode protiv bora (14).

Slika 6. Prosječan supermodel bez kozmetičkih proizvoda (lijevo) i s kozmetičkim proizvodima (desno) (15)

3.2 SUPSTANCE U KOZMETIČKOM PROIZVODU KOJE UZROKUJU NEŽELJENE REAKCIJE

3.2.1 ALERGENI

MIRISI

Miris i mirisne arome su organski spojevi karakterističnih, obično ugodnih mirisa. Sveprisutno se koriste u parfemima i drugim parfumiranim kozmetičkim proizvodima, ali i u deterdžentima, omekšivačima tkanina i drugim proizvodima za kućanstvo gdje se miris može koristiti za maskiranje neugodnih mirisa iz sirovina. Mirisne tvari se također koriste u aromaterapiji i mogu biti prisutne u biljnim proizvodima, a koriste se kao lijekovi za lokalnu uporabu zbog svojih antiseptičkih svojstava (16).

Miris je najčešći uzrok alergije na kozmetičke proizvode, djelomično zbog toga što miris nije jedinstven sastojak, već je opća kategorija koja uključuje mnogo različitih individualnih sastojaka mirisa. Godine 1938. u SAD-u donesen je u zakon i zahtijevao je od proizvođača kozmetičkih proizvoda u Sjedinjenim Državama da navedu sve sastojke korištene u koncentraciji većoj od 1% na oznaci sastojaka u silaznom redoslijedu prema postotku svakog sastojak u finalu kozmetička industrija uspješno je lobirala za izuzimanje sastojaka mirisa iz ovog zahtjeva. Proizvođači su samo dužni staviti miris ili parfem na etiketu sastojka umjesto da navede sve specifične sastojke mirisa koji se koriste u proizvodu. Osim trenda aromaterapije, u kojoj su mnogi botanički mirisi navedeni kao sastojci, gotovo svi kozmetički proizvodi ne navode specifične mirise na etiketi sastojka.

Mnoge vrste mirisnih sastojaka koriste se u kozmetici. U prethodnim stoljećima većina mirisa potječe od biljnih ekstrakata i izlučevina životinja. Sada se većina mirisa sintetizira u laboratoriju (9) zbog čistoće, troškova i standardizacije (17). Procjenjuje se da se danas u kozmetici koristi više od 3000 sintetičkih mirisa i nekoliko stotina eteričnih ulja. Neki sastojci,

kao što su eugenol, eukaliptol, geraniol, mentol i citronelal, prirodni su izolati sintetizirani iz eteričnih ulja. Ostali sastojci, kao što je hidroksicitronelal, kemijski su modificirani prirodni izolati. Mnogi drugi sastojci mirisa sintetizirani su iz petrokemije da bi bili identični spojevima koji se nalaze u prirodi. Aromaterapija je trend u kojem se mnoga eterična ulja i začini koriste bez modifikacija kao sastojak mirisa (9).

Kontaktna alergija na sastojke mirisa javlja se kada je koža pojedinca bila izložen velikom broju mirisnih alergena. Kontaktna alergija je doživotna, posebno izmijenjena reaktivnost imunološkog sustava. To znači da će se nakon što se razvije kontaktna alergija pojaviti stanice u imunološkom sustavu koje mogu prepoznati i reagirati na alergen. Kao posljedica toga, simptomi, tj. Alergijski kontaktni dermatitis može se pojaviti nakon ponovnog izlaganja predmetnim mirisnim alergenima. Alergijski kontaktni dermatitis na sastojke mirisa najčešće uzrokuje kozmetički proizvodi i obično uključuje lice i / ili ruke. Može utjecati na radnu sposobnost i kvalitetu života pojedinca.

Kontaktna alergija na mirise prepoznata je kao čest problem. Prevencija je moguća jer se radi o okolišnoj bolesti i ako se okoliš modificira (npr. smanjenom koncentracijom alergena), učestalost i težina bolesti će se smanjiti. Podaci o sastojcima su kamen temeljac u prevenciji alergijskog kontaktnog dermatitisa, jer je znanje o alergenima kojima je pacijent bio izložen presudno za uključivanje pravih tvari u test alergije te i za kasnije informacije o izbjegavanju ponovnog izlaganja. Međutim, pravila o označavanju u Direktivi o kozmetici 76/768 / EEZ predviđala su da se parfemski i aromatični sastavi i njihove sirovine nazivaju riječima "parfem" ili "aroma", a ne da budu pojedinačno označeni. To je razlog zbog kojeg je SCCNFP (Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food products) u svom mišljenju SCCNFP / 0017/98 identificirao 26 mirisanih alergena za koje bi se potrošačima trebale pružiti informacije o njihovoj prisutnosti u kozmetičkim proizvodima. To je implementirano u Kozmetičkoj direktivi kao pojedinačno označavanje sastojaka 26 mirisanih alergena (Prilog III, unosi 67-92).

Međutim, koncentracije tih mirisa u sigurnoj upotrebi u kozmetičkim proizvodima još nisu utvrđene, a mnogo novih dokaza o alergiji na mirise.

Nuspojave na mirise u parfemima i u mirisnim kozmetičkim proizvodima uključuju alergijski kontaktni dermatitis, iritirajući kontaktni dermatitis, fotoosjetljivost, kontaktna urtikarija i pigmentirani kontaktni dermatitis (16).

Prototip alergena za ispitivanje mirisa je mješavina mirisa I, koja sadrži 8 parfemskih komponenti kako slijedi:

alfa amil cimetni aldehid

cimetni alkohol

hidroksicitronelal

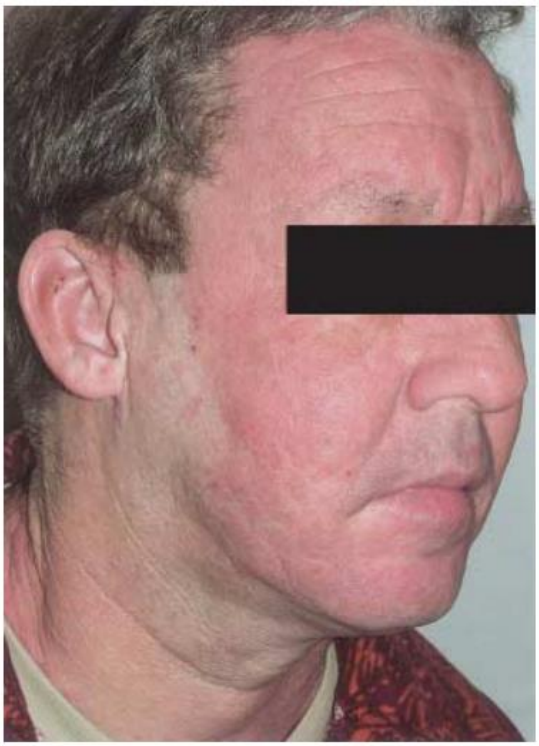
eugenol

izoeugenol

geraniol

ekstrakt Evernia prunastri (mahovina)

svi razrijeđeni 1% u vazelinu i emulgirani sorbitan seskvioleatom. Budući da je najbolje sredstvo za probirnu kontaktnu alergiju na parfeme, otkrivajući 70% do 80% svih alergija na parfeme, prisutan je u svim standardnim serijama. Usprkos širokoj prepoznatljivosti alergije na mirise mirisnom mješavinom I, testiranje s dodatnim markerima je nužno za povećanje osjetljivosti. (17) Najčešći uzrok alergije na miris varira ovisno o zemlji koja je proučavana. U raznim studijama, cimetni alkohol, cimetni aldehid, ekstrakt Evernia prunastri (mahovina), eugenol, izougenol i hidroksicitronelal su navodno najčešći mirisni alergeni (9).



Slika 7. Subakutni dermatitis u pacijenata s pozitivnom reakcijom na mirisnu mješavinu 1 i cinamični aldehid (18)

Peruanski balzam je drugi sastojak za probir za alergije na mirise za kojeg se procjenjuje da identificira oko 50% osoba alergičnih na mirise. Ovaj sastojak je dobiven od stabla koje raste u El Salvadoru koji sadrži mnoge uobičajeno korištene mirisne kemikalije, uključujući cimetasti aldehid, cimetni alkohol, metil cinamat, benzil cinamat, benzil benzoat, benzojevu kiselinu, benzil alkohol i vanilin. Osobe alergične na različite sastojke mirisa križno reagiraju na Peruanski balzam.

Studija je identificirala dodatne sastojke koji se mogu dodati europskoj mirisnoj mješavini i Peruanskom balzamu kako bi se utvrdio još veći postotak pojedinaca koji su alergični na mirise. Uz dodatak tri sastojka, 10% ulja sandalovine, 2% apsolutnog narcisa i 10% ulja ylang ylang, procijenjeno je da je moguće identificirati 96% osoba koje su alergične na mirise. Preostalih 4% pojedinaca često se može identificirati testiranjem na pojedinačne sastojke mirisa ili na stvarne kozmetičke proizvode.

Savjetovanje pacijenta s dokazanom alergijom na miris je teško. Pacijentima koji imaju alergiju na mirisne komponente treba savjetovati da pročitaju navedene sastojke i izbjegavaju proizvode koji sadrže mirise, parfeme i biljke.

Neki sastojci koji se koriste kao miris često su navedeni na deklaraciji sastojka jer imaju više od jedne funkcije u proizvodima, a to su benzil alkohol, benzaldehid. Iako su ovi sastojci neuobičajeni uzroci alergije, njih bi trebale izbjegavati sobe koje su alergične na mirise kad god je to moguće. Iz istog razloga treba izbjegavati proizvode koji navode samo aktivne sastojke.

Budući da zakoni o označavanju ne traže identifikaciju specifičnih sastojaka mirisa u većini proizvoda, nemoguće je savjetovati pacijente o tome koji specifični proizvodi imaju specifične sastojke mirisa koje pacijenti moraju izbjegavati. Neophodno da pacijent izbjegava mirise neko vrijeme i da se vidi da li im koža reagira. Tijekom tog vremena, miris se treba izbjegavati u potpunosti. Miris na jednom dijelu tijela mogu se lako prenijeti na druge dijelove tijela različitim mehanizmima. Važno je u to vrijeme izbjegavati mirisa u proizvodima za pranje rublja, proizvodima za čišćenje i papirnatim proizvodima.

Ako se problem kože ukloni tijekom mjeseca izbjegavanja proizvoda koji sadrže mirise, može se odlučiti hoće li se nastaviti strogo izbjegavati ili ponovno uvesti neki mirisni proizvodi. Ako se odabere ovo posljednje, mirisni proizvodi mogu se ponovno uvesti u količini od jednog proizvoda tjedno, tako da smo sigurni da se proizvod tolerira prije dodavanja dodatnih mirisnih proizvoda (9).

PROIZVODI DEKLARIRANI „BEZ MIRISA“

Korištenje proizvoda bez mirisa ne osigurava da je proizvod zapravo bez mirisa. Miris se definira kao prirodna ili sintetička tvar koja se koristi za davanje mirisa kozmetičkom proizvodu, djelujući kao konzervans, emolijens, fiksativ ili dezinfekcijsko sredstvo i može se uključiti u " proizvode bez mirisa ". Proizvodi bez mirisa sadrže prirodni biljni ekstrakt i eterična ulja kao što su ruža, kamilica i sandalovina, a sve su to mirisi. FDA nema standardnu definiciju

koja regulira uporabu pojma hipoalergenski proizvod, a proizvođači tih kozmetičkih proizvoda nisu obvezni dostaviti obrazloženje svoje hipoalergijske tvrdnje FDA-u. Osim toga, primijećeno je da uspoređivanje oznaka raznih kozmetičkih sastojaka nije pokazalo značajnu razliku između hipoalergenskih kozmetičkih proizvoda i drugih koji ne tvrde da su takvi (17).

KONZERVANSI

Konzervansi se u brojnim studijama identificiraju kao česti kozmetički alergeni (17). Konzervansi su sirovine koje se mogu dodavati različitim kozmetičkim pripravcima s namjerom sprječavanja rasta i razmnožavanja mikroorganizama. Zadaća je konzervansa da osigura trajnost kozmetičkog proizvoda (izgled, boju, miris i ostale pozitivne osobine) i da zaštiti potrošača od štetnog djelovanja zagađenih proizvoda. On mora djelovati bez obzira na promjene pH vrijednosti, mora biti kemijski stabilan, a to znači da ne smije reagirati s ostalim sastojcima, što bi moglo dovesti do promjene boje, mirisa ili čak sastava proizvoda. Takav idealan konzervans ne smije se vezati na pribor za izradu te na ambalažu proizvoda (19).

Antimikrobna sredstva

Antimikrobna sredstva podijeljena su na konzervans formaldehid, konzervansi koji otpuštaju formaldehid i konzervanse koji ne sadrže formaldehid. Formaldehid i konzervansi koji oslobađaju formaldehid (uključujući bronopol, imidazolidinil ureu, diazolidinil ureu, quaternium-15 (metenamin-3-kloralilokloridi) i dimetilol-dimetilhidantoin (DMDM hidantoin)) imaju antibakterijska i antifungalna svojstva, ali također mogu otpustiti formaldehid koji uzrokuje senzibilizaciju nakon ponovne izloženosti, te izazivati alergijski kontaktni dermatitis.

Konzervans koji otpušta formaldehid	Spektar aktivnosti	Najčešći izvori
Quaternium-15	Antibakterijska aktivnost protiv bakterija (osobito Pseudonoma vrste), plijesni i gljivica	Kozmetika, sapuni, deterđenti, ulja, lakovi, boje, tvari za završnu obradu tekstila
Imidazolidinil urea	Veća antimikrobna aktivnost prema gram-ozitivnim i gram-negativnim akterijama nego prema plijesni i kvasnicama	Kozmetika, često u kombinacija s parabenima kako bi se povečala antifungalna aktivnost
Diazolidinil urea	Veća antimikrobna aktivnost prema gram-ozitivnim i gram-negativnim akterijama nego prema plijesni i kvasnicama	Kozmetika, često u kombinacija s parabenima kako bi se povečala antifungalna aktivnost
DMDM hidantoin	Antimikrobna aktivnost protiv kvasnica, plijesni, gram- pozitivnih i gram-negativnih bakterija	Kozmetika
Bronopol (2-bromo-2-nitroproan-1,3-diol)	Aktivnost protiv plijesni, kvasnica, gram- pozitivnih i gram-negativnih bakterija, Posebno pseudomonas aeruginosa	Uobičajeno u kozmetici, građevinskim materijalima, uljima za rezanje, bojama, lakovima, farmaceutskim proizvodima, bojama za tisak i drugima

Tablica 2: Glavne karakteristike najčešćih konzervansa koji otpuštaju formaldehid (prilagođeno prema literaturnom navodu 20)

Formaldehid se često koristi kao konzervans u kozmetičkim pripravcima na bazi vode. Postao je popularan još 1950-ih jer je bio učinkovit i jeftin, međutim to je dovelo do povećane stope kontaktne alergije na formaldehid (21). U Europskoj Uniji dopuštena maksimalna koncentracija slobodnog formaldehida kao konzervansa je 0,2%. Svi gotovi proizvodi koji sadrže formaldehid

ili konzervanse koji otpuštaju formaldehid moraju biti označeni s upozorenjem "sadrži formaldehid" gdje koncentracija formaldehida u gotovom proizvodu prelazi 0,05% (22).

Kemijski, konzervansi koji oslobađaju formaldehid su linearni ili ciklički reverzibilni polimeri formaldehida koji u prisutnosti vode oslobađaju formaldehid. Alergijska reakcija može biti uzrokovana cijelom molekulom tvari koja oslobađa formaldehid ili oslobođenim formaldehidom. Količina slobodnog formaldehida ovisi o specifičnosti tvari koja oslobađa formaldehid, njegovoj koncentraciji i pH, količini vode te drugim komponentama proizvoda (23).

Promjenom europske regulative, koja je ograničila koncentraciju upotrebe u kozmetičkim proizvodima kombinacije MCI/MI na najviše 15 ppm (0,0015%) umjesto prethodnih 30 ppm (0,0030%), broj slučajeva kontaktne alergije je značajno pao. Europska uredba (1223/2009) je ponovno ažurirana u 2014., i kombinacija MCI / MI je zabranjena u kozmetičkim proizvodima koji ostaju na koži, ali i dalje je dopuštena u kozmetičkim proizvodima za ispiranje u maksimalnoj koncentraciji od 15 ppm (24).

Iako je bilo mnogo slučajeva kontaktne alergije na MI koji su rezultirali svjetskom epidemijom 2013. godine, tek nedavno je Europska komisija zabranila upotrebu MI u pripravcima koji ostaju na koži, uključujući vlažne maramice. Zabrana je na snazi od veljače 2017. (24), dok je od 27. travnja 2018. ograničena njegova koncentracija do maksimalno 15 ppm u pripravcima koji se ispiru (24).

PARABENI

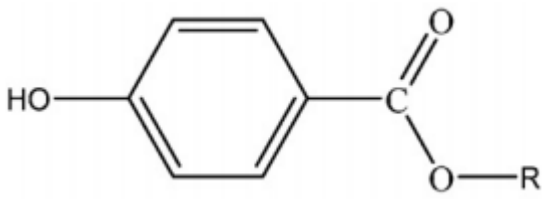
U europskoj studiji, paraben (konzervans koji ne oslobađa formaldehid) se koristi uobičajeno i nalazi se u 99% proizvoda koji se ispuštaju i 77% proizvoda za ispiranje. Čini se da su parabeni slabi kozmetički senzibilizator u uobičajenoj koncentraciji od 0,1% do 0,3% (17).

Parabeni su trenutno najčešći konzervansi za njegu kože i kozmetički proizvodi. Iako se u jednom trenutku smatralo da su unutar dermatološke zajednice nepoželji, postalo je jasno da

oni uzrokuju nuspojave relativno rijetko u usporedbi s drugim dostupnim konzervansima. U danom proizvodu se obično koriste dva ili više parabena. Najčešći parabeni uključuju etil paraben, metil paraben, butil paraben, propil paraben, izobutil paraben i izopropil paraben. Parabeni su konzervansi koji ne iritiraju.

Čak i kada je pojedinac alergičan na parabene, oni su problematični samo pod određenim okolnostima. Jackson je opisao paradoks parabena, koji se odnosi na činjenicu da parabenske alergične osobe obično toleriraju parabene na netaknutoj koži i reagiraju samo na upaljenu kožu. Iako se taj isti paradoks u određenoj mjeri javlja kod svih alergena, fenomen je osobito čest i predvidljiv kod parabena (9).

Zabranjeno je korištenje isopropilparabena, isobutilparabena, fenilparabena, benzilparabena i pentilparabena u kozmetičkim pripravcima Uredbom Komisije (EU) br. 358/2014 (25).



Slika 8. Kemijska struktura parabena R =H (p-hidroksibenzoična kiselina), R = CH3 (metilparaben), R = C2H5 (etilparaben), R = C3H7 (propilparaben), R = C4H9 (butillparaben) (26)

ANTIOKSIDANSI

Antioksidansi kao što su butilhidroksianizol, tercijarni butilhidrokinon, butilhidroksitoluen, galati i tokoferol / vitamin E su svi potencijalni, iako rijetki, senzibilizatori i obično se dodaju u kozmetičke proizvode kako bi se spriječilo kvarenje masnih kiselina (17).

UV FILTERI

Tijekom ljetnih odmora milijuni potrošača tretiraju veliki dio površine tijela, uključujući lice i usne, kremama za sunčanje. Osim toga, ultraljubičasti filtri se također koriste u modernim kremama za kožu i proizvodima za šminkanje. S obzirom na njihov potencijal znatne lokalne i sistemske izloženost, ultraljubičasti filteri moraju biti sigurni. U EU se ultraljubičasti filtri smatraju kozmetičkim sastojcima; njihovu sigurnost ocjenjuje EU SCCS. Pozitivan popis odobrenih ultraljubičastih filtera objavljen je u Prilogu VII EU Direktive o kozmetičkim proizvodima. U SAD-u, Kanadi ili Australiji, ultraljubičasti filtri su klasificirani kao OTC lijekovi. To znači da su potrebni dokazi o njihovoj sigurnosti i djelotvornosti, kao i odobrenje odgovarajućih regulatornih agencija. U Japanu, ultraljubičaste filtre mora odobriti nadležna zdravstvena agencija.

Ultraljubičasti filteri podvrgnuti su strogoj sigurnosnoj procjeni, uključujući in vitro i in vivo ispitivanja njihovog potencijala za stvaranje lokalne toksičnosti, kao što su iritacija, senzibilizacija, foto-toksičnost i -senzibilizacija, foto-genotoksičnost, foto-karcinogenost, kao i kao sustavna toksičnost, kao što je dugotrajna toksičnost, reproduktivna toksičnost, kancerogenost i fotokarcinogenost. Osim toga, njihova je sigurnost i djelotvornost određena u kliničkim ispitivanjima na ljudima (27). Na tržištu postoji nekoliko proizvoda za zaštitu od sunca koji mogu uzrokovati ACD kao što su UV-B blokator para-aminobenzojeva kiselina (PABA), i oksibenzon (benzofenon 3) i avobenzon, oba UV-A blokatora. (17) Avobenzon se također naziva butilmetoksidibenzoilmetam ili Parsol 1789. (9). Para-aminobenzojeva kiselina je kemijski proizvod za zaštitu od sunca koji se rijetko danas može naći jer je bio povezan s kontaktnim reakcijama i fotosenzitivnost. Međutim, njegovi esteri (ponajprije oktil dimetil para-aminobenzojeva kiselina) se uobičajeno koriste u mnogim formulacijama i nisu povezani s problemima PABA (17). Trenutno, oksibenzon, ili benzofenon-3, je najčešći prijavljen uzrok alergije na proizvode za zaštitu od sunca (9).

Kreme za sunčanje dodaju se nekim kozmetičkim proizvodima, kao što su proizvodi za njegu kože lica, kako bi se zaštitila koža (UV filtri) i spriječila fotodegradacija samog proizvoda. Ovi kozmetički sastojci uzrokuju kontaktni dermatitis nakon izlaganja UV zračenju. Najčešća nuspojava za proizvode za zaštitu od sunca je iritacija koja se javlja kod 15% korisnika (17).

3.2.2 PODLOGE I SREDSTVA ZA VLAŽENJE

LANOLIN

Lanolin je vunski vosak životinjskog podrijetla, a dobiva se od vunskog znoja ovce. To je žućkasta, žilava, ljepljiva masa, slična masti, slaboga, ali karakterističnog mirisa.

Lanolin se sastoji od vrlo kompleksne smjese estera zasićenih masnih kiselina i viših masnih i cikličkih alkohola. Od masnih kiselina najzastupljenije su palmitinska, stearinska, miristinska i manje laurinska. U lanolinu su zastupljeni alifatski alkoholi, kolestani i lanostani. U ljekovite svrhe rabi se od davnina. Zbog svojstva vezanja velike količine vode služi kao emulgator za masne podloge, za izradu mnogih ljekovitih masti. Dodaje se masi za supozitorije, flastere i paste (28).

Alergija na lanolin već je desetljećima prepoznata od strane dermatologa, i iz tog razloga lanolin je dio standardne serije alergena prilikom epikutanog testiranja od 1969. godine. Testira se kao lanolinski alkoholi (30% u vazelinu). Alkoholna frakcija lanolina smatra se glavnim krivcem za izazivanje alergijskog kontaktnog dermatitisa.

Komponenta lanolina koja je primarni senzibilizator je lanolin alkohol. Većina osoba alergičnih na lanolin mora izbjegavati lanolin i lanolin alkohol, ali bez problema može koristiti i druge derivate lanolina. “Slično alergiji na parabene, većina alergija na lanolin javlja se na kompromitiranoj koži, kao što je ona kod ekcema ili dermatitisa. Europski proizvodi često te sastojke nazivaju vuneni vosak i vuneni alkohol vune.

U izvješću se navodi da je Amerchol L101, komercijalno dostupan proizvod iz hidrolize vunene masti koji sadrži 10% voska vunenog alkohola u mineralnom ulju, osjetljivije je sredstvo za provjeru alergije na lanolin od standardnih 30% voska vunenog alkohola u petrolatu. Osim toga, Sjevernoamerička grupa za kontaktni dermatitis prelazi na uporabu Amerchol LlOl kao probir za alergiju na lanolin u njihovim standardnim serijama (9).

PROPILENGLIKOL

U kozmetičkoj studiji iz 1985. godine propilenglikol je bio odgovoran za mnoge slučajeve kontaktne alergije. Budući da se vjeruje da je ovaj sastojak primarni iritans, kontroverzno je jesu li nuspojave na propilenglikol alergične ili nadražujuće prirode. Nekoliko kumulativnih testova nadraženosti nisu pokazali da je propilenglikol jak iritans na normalnoj koži, no na oštećenom rožnom sloju vrlo vjerojatno može uzrokovati razgradnju barijere, što može dovesti do iritantnih reakcija. Isti pregled navodi brojna izvješća o kontaktnoj alergiji na propilenglikol. Bez obzira na to jesu li neki od tih slučajeva mogli biti iritantne prirode, javljaju se nuspojave koje se odnose na propilenglikol, a te se reakcije često mogu identificirati epikutanim testom. Slabe reakcije testa na propilenglikol kada se testiraju u standardnim koncentracijama treba promatrati s oprezom jer su lažno pozitivne reakcije česte (9).

BILJNI PRODUKTI

Biljni ekstrakti i biljni lijekovi postali su popularniji posljednjih godina i prepoznati su kao potencijalni uzročnici kontaktnog dermatitisa. Pacijenti koji su alergični na parfemske sastojke trebali bi izbjegavati kozmetičke proizvode koja sadrži biljne ekstrakte kao što su eterična ulja, uključujući ulje čajevca. Zanimljivo, sastojci dobiveni iz proteina koji se koriste u proizvodima za kožu, kao što su zobeno brašno, hidrolizirana pšenica i ekstrakt soje za liječenje suhe ili atopijske kože, rijetko dovode do alergijskog kontaktnog dermatitisa ili kontaktne urtikarije (17).

KORTIKOSTEROIDI

Poznato je da su kortikosteroidi visoko učinkoviti lijekovi koji se često koriste u dermatologiji za liječenje upalnih bolesti. Obično su to kreme, gelovi, otopine i masti. Kliničke studije su pokazale da je upotreba kortikosteroida kao što su prednizolon, hidrokortizon, deksametazon, betametazon značajno poboljšala liječenje bolesnika s problemima kože, kao što je psorijaza i ekcem.

Ovi kortikosteroidi smanjuju upalu i mogu privremeno smanjiti simptome upalnih promjena kože kod teške psorijaze kao što je plak. Ovi kortikosteroidi imaju ozbiljne potencijalne nuspojave, kao što su trajna atopija kože, pustularna psorijaza, širenje krvnih žila i stvaranje crvenih mrlja. Postoje i neke sustavne nuspojave kortikosterida kao što su hipertenzija, dijabetes melitus, osteoporoza, alergijski kontaktni dermatis, cushingov sindrom i druge nuspojave. Rizik od nuspojava povećava se s dugotrajnom upotrebom i visokim dozama, osobito ako se koristi bez liječničkog nadzora. Ove steroide treba držati podalje od lica, očiju, nosa i usta. Također, kronična primjena moćnih topikalnih kortikosteroida može biti vrlo rizična, posebno za bebe i djecu.

Iz tih razloga, ovi kortikosteroidi ne bi trebali biti sadržani u kozmetičkim proizvodima bez recepta. Međutim, neki proizvođači koji reklamiraju svoje kozmetičke proizvode kao djelotvorne za poboljšanje crvene kože koja svrbi zbog prisutnih ekcema, seboreje i psorijaze možda su već dodali kortikosteroide u preparat bez da su na deklaraciji označili iste. Potrošači nisu svjesni prisutnosti tih kortikosteroida u kozmetičkim proizvodima, što može dovesti do nepravilnog izlaganja i moguće toksičnosti, osobito tijekom dugotrajne primjene.

Raniji radovi su izvijestili o različitim analitičkim metodama kao što su HPLC-UV i GC MS, LC / MS i LC-MS / MS za praćenje ovih kortikosteroida u farmaceutskim formulacijama. Serija kozmetičkih proizvoda testirana je na ilegalne sastojke (prednizolon, hidrokortizon, betametazon, deksametazon i triamcinolon) validiranom metodom LC MS / MS. Prisutnost

ovih steroida potvrđena je produktnim ionima i MRM prijelazima u LC MS / MS. Predložene metode omogućile su analizu velikog broja uzoraka u kratkom vremenskom razdoblju i potvrdile prisutnost ilegalnih steroida u četiri različite vrste kozmetičkih proizvoda.

Kortikosteroidi ne bi trebali biti sadržani u kozmetičkim kremama za liječenje kožnih bolesti. Kao rezultat laboratorijskih nalaza povučene su kozmetičke kreme koje sadrže steroide, a prodavane su na lokalnim tržištima Koreje. Međutim, i dalje je potrebno redovito i dosljedno praćenje uporabe steroida u kozmetičkim proizvodima (29).

Potrošači su prijavili ozbiljne nuspojave na kozmetičke proizvodi kupljene na lokalnom i internetskom tržištu Koreje. Ti kozmetički proizvodi oglašeni su da sadrže ljekovito bilje, te da su za liječenje psorijaze i ekcema. Iako su ti proizvodi smanjili upalu i privremeno ublažili simptome upalnih kožnih bolesti teške psorijaze i plaka, kasnije su doveli do ozbiljnih nuspojava, kao što su trajna atopija kože i pustularna psorijaza zbog dugotrajne upotrebe (30).

Slika 9. Slika A- Dugotrajno nenamjerno korištenje kortikosteroida za liječenje perioralnog i dermatitisa na obrazima. Slika B- bliži prikaz lijevog obraza koji pokazuje atrofičnu kožu i bijele ožiljke, zajedno s telangiektazama nakon nekontrolirane uporabe steroida visokog potencijala tijekom 9 mjeseci (31).

ŽIVA

Živa je čest sastojak preparata kao što su sapuni i kreme za izbjeljivanje kože. Također se nalazi u drugim kozmetičkim proizvodima, kao što su proizvodi za čišćenje šminke oko očiju i maskarama kao konzervans. Sapuni i kreme za izbjeljivanje kože najčešće se koriste u određenim afričkim i azijskim zemljama. Koristi se i među tamnoputom populacijom u Europi i Sjevernoj Americi. Merkurne soli inhibiraju stvaranje melanina, što rezultira svjetlijom bojom kože.

Živa u kozmetici postoji u dva oblika: neorganska i organska. Anorganska živa (npr. amonirana živa) koristi se u sapunima i kremama za izbjeljivanje kože. Organski spojevi žive (tiomersal [etil živa] i fenilmerkurične soli) koriste se kao kozmetički konzervansi u proizvodima za čišćenje očiju i maskarama.

Glavni štetni učinak anorganske žive u sapunima i kremama za izbjeljivanje kože je oštećenje bubrega. Živa u proizvodima za izbjeljivanje kože također može uzrokovati osip, promjenu boje kože i ožiljke, kao i smanjenje otpornosti kože na bakterijske i gljivične infekcije.

Jedna studija pokazala je veliki udio nefrotskog sindroma među afričkim ženama koje su koristile kremu za izbjeljivanje kože koje sadrže amonirani živin klorid tijekom razdoblja od jednog mjeseca do tri godine. Preko tri četvrtine žena koje su prestale koristiti kreme otišle su u remisiju.

Količina ili koncentracija žive u proizvodu može biti označena na pakiranju ili na popisu sastojaka pod nazivima živa, Hg, živin jodid, živin klorid, itd. Upute za izbjegavanje kontakta sa srebrom, zlatom, gumom, aluminijem i nakitom također mogu ukazivati na prisutnost žive. Međutim, tvrtke koje prodaju proizvode koji sadrže živu, ne navode ih uvijek kao sastojak.

Proizvodi s vrlo visokom razinom onečišćenja živom izgledaju sivo ili krem boje (32).

3.3 KOZMETOVIGILANCIJA

Kozmetovigilancija je oblik zdravstvenog nadzora tj. javni nadzor s ciljem javnog zdravlja. U središtu proučavanja kozmovigilancija je kozmetički proizvod.

Europska rezolucija iz 2006 godine postavila je temelj za sustav kozmetovigilancije na temelju obavijesti o slučaju. Od 2013. nova europska regulativa (Uredba br. 1223/2009) zahtijeva da se ozbiljne neželjene učinke prijavljene nadležnim tijelima jedne zemlje prenesu na nadležna tijela drugih država članica i osobi odgovornoj za kozmetički proizvod. Sustavi kozmetičkog nadzora su pravi načini dobivanja informacije o sigurnosti kozmetičkih proizvoda i njihovih sastojaka. Kozmetovigilancija omogućuje kontrolu i zabranu potencijalno opasnih sastojaka i na taj način povećava sigurnost proizvoda koji se stavljaju na tržište.

Izraz farmakovigilancija prvi put je korišten u Francuskoj, tada još nije bio prepoznat na međunarodnoj razini. Nakon što je studija o implementiranju kozmetovigilancije u Švedskoj od 1989. do 1994. godine zaprimila manji broj obavijesti o štetnim događajima zaključilo se da ne postoji interesa za kozmetovigilanciju. U Europskoj uniji svaka države za sebe je odgovorna za sigurnost proizvoda, a Francuska je odlučila da je praćenje kozmetičkih proizvoda od interesa za javno zdravlje. Unutar French Health Products Safety Agency 2000 godine je osnovana komisija za kozmetologiju, a 2002. radna skupina za sigurnost upotrebe kozmetičkih proizvoda (GTSPC). Misija ove radne grupe bila je odrediti temeljni sustav nadzora, nacionalni sustav kozmetovigilancije i organizacija prikupljanja podataka o štetnim učincima u kozmetologiji. Godine 2004. GTSPC je pokrenuo pilot studiju koja je pozvala zdravstvene djelatnike i proizvođače da prijave neželjene učinke tijekom 4-mjesečnog razdoblja. Ovo istraživanje rezultiralo je Zakonom o javnom zdravlju iz kolovoza 2004. koji je postavio temelje za kozmetovigilanciju u Francuskoj. Europska rezolucija iz 2006. postavila je temelje za sustav kozmetovigilancije koji se temelji na obavijestima o nuspojavama. U ovoj rezoluciji Europsko

vijeće preporučuje da bi svaka država članica trebala provoditi sustav bilježenja neželjenih učinka kozmetičkih proizvoda zbog zaštite zdravlja ljudi. Nakon ove rezolucije, stvoreni su sustavi kozmetovigilancije u Belgij, Norveškoj, Švedskoj, Danskoj, Njemačkoj i Italiji.

2013. stupili su na snagu novi europski propisi. Članci 22. i 23. (Uredba br. 1223/2009) zahtijevaju da države članice osiguraju vlastiti nadzor s potrebnim ovlastima i da se prati njihovo funkcioniranje svake četiri godine i da su ti rezultate dostupni javnosti. Ovi članci zahtijevaju da se ozbiljni neželjeni učinci prijavljeni nadležnom tijelu trebaju proslijediti nadležnim tijelima EU i drugim državama članicama i osobi odgovornoj za kozmetički proizvod. Ozbiljne neželjeni učinke mogu prijaviti nadležna tijela, distributer proizvoda, zdravstveni djelatnici pa čak i korisnici. Neželjene učinke koji se prijavljuju moraju se dogoditi pod normalnim ili razumno predvidljivim uvjetima uporabe (12).

3.4 SIGURNOST POTROŠAĆA KAO PREDUVJET

Direktiva 76/768 / EEZ (čl. 2) navodi da kozmetički proizvod koji se stavlja na tržište ne smije prouzročiti štetu ljudskom zdravlju ako se primjenjuje pod uobičajenim ili razumno predvidljivim uvjetima uporabe. Ta se odgovornost jasno postavlja industriji (tj. proizvođaču ili njegovom ovlaštenom zastupniku ili bilo kojoj drugoj osobi odgovornoj za stavljanje proizvoda na tržište) (EU, 1993b). Kvalificirani procjenitelj sigurnosti, koji posjeduje diplomu (EU, 1989a), potpisuje ocjenu sigurnosti kozmetičkog proizvoda i na taj način preuzima odgovornost za njegovu sigurnu uporabu pod određenim uvjetima, uzimajući u obzir pojedinačne kemijske strukture sastojaka, njihove toksikološke profile i njihovu razinu izloženosti (EU, 1993b). Države članice EU-a imaju obvezu poduzeti sve potrebne mjere kako bi osigurale da se na europsko tržište stavljaju samo kozmetički proizvodi koji su u skladu s odredbama Direktive 76/768 / EEZ (EU, 1993b). Među ostalim mjerama, one su zadužene za

postavljanje postmarketinškog sustava nadzora / inspekcije kako bi se osiguralo da su za svaki kozmetički proizvod sljedeće informacije lako dostupne (RU, 1993b, 2003):

- kvalitativni i kvantitativni sastav proizvoda,

- fizikalno-kemijska, mikrobiološka i čistoća sastojaka i kozmetičkog proizvoda,

- način proizvodnje,

- procjena sigurnosti gotovog kozmetičkog proizvoda,

- ime i adresu procjenitelja sigurnosti,

- postojeće podatke o neželjenim učincima na ljudsko zdravlje,

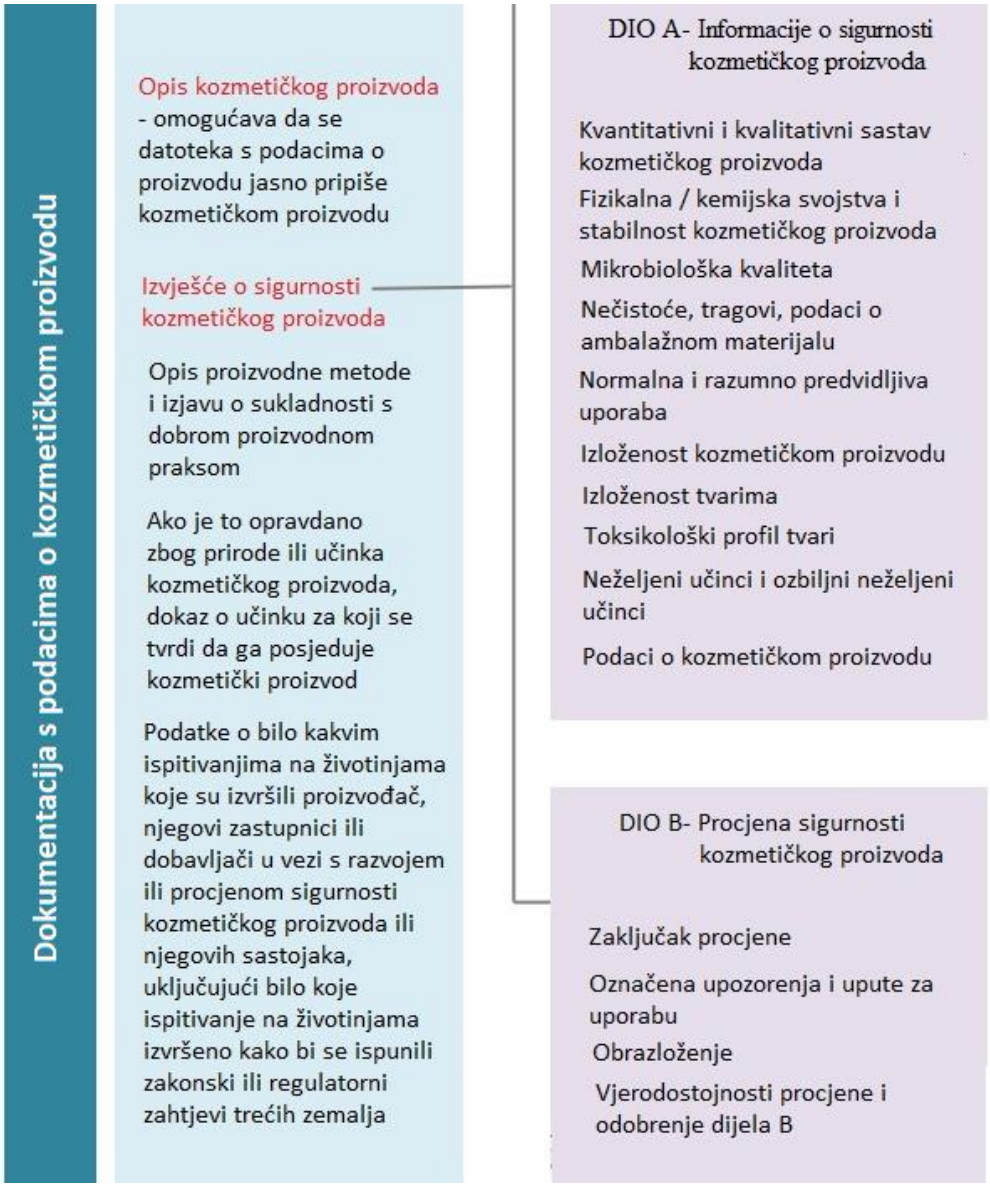
- dokaz o navodnim učincima,

- podatke o pokusima na životinjama.

Kompilacija gore navedenih točaka obično se naziva „Tehnička datoteka o kozmetici“ (TIF) ili datoteka s podacima o proizvodu (P.I.F.). Direktiva također nameće zahtjeve za označavanje kozmetičkog proizvoda, potrebne za adekvatno informiranje potrošača o identitetu proizvođača, sigurnosti i stabilnosti proizvoda i njegovih sastojaka (33).

3.5 DOKUMENTACIJA S PODATCIMA O KOZMETIČKOM PROIZVODU

Sljedeća slika kratak je sažetak informacija koje je potrebno uključiti u P.I.F.



Slika 10. Dokumentacija s podacima o kozmetičkom proizvodu (prilagođeno prema literaturnom navodu 34)

Dokumentacija s podacima o kozmetičkom proizvodu mora sadržavati sljedeće informacije i podatke:

1. opis kozmetičkog proizvoda koji omogućuje da se dokumentacija s podacima o proizvodu jasno poveže s kozmetičkim proizvodom (35). P.I.F. treba sadržavati naziv proizvoda, kodno ime, identifikacijski kod ili bilo koji drugi identifikator proizvoda koji bi omogućio odgovornoj osobi ili nadležnom tijelu da pripiše P.I.F. kozmetičkim proizvodima koji se stavljaju na tržište (34)

2. izvješće o sigurnosti kozmetičkog proizvoda

3. opis proizvodne metode i izjavu o sukladnosti s dobrom proizvodnom praksom (35)

U ovom se odjeljku P.I.F.-a očekuje kratki pregled postupka izrade, uključujući skladištenje i punjenje na veliko za dotična mjesta proizvodnje. Trebao bi biti sažetak postupka i unakrsna referenca na detaljnu proizvodnu dokumentaciju unutar bilo kojeg mjesta proizvodnje.

Članak 8. Uredbe o kozmetici zahtijeva da proizvodnja kozmetičkih proizvoda bude u skladu s dobrom proizvođačkom praksom (GMP). Tvrtke moraju dokazati sukladnost uključivanjem izjave u P.I.F. Uredba o kozmetici ne zahtijeva dobivanje vanjskog certifikata; očekuje se samo usklađenost (34).

4. ako je to opravdano zbog prirode ili učinka kozmetičkog proizvoda, dokaz o učinku za koji se tvrdi da ga posjeduje kozmetički proizvod,

5. podatke o bilo kakvim ispitivanjima na životinjama koje su izvršili proizvođač, njegovi zastupnici ili dobavljači u vezi s razvojem ili procjenom sigurnosti kozmetičkog proizvoda ili njegovih sastojaka, uključujući bilo koje ispitivanje na životinjama izvršeno kako bi se ispunili zakonski ili regulatorni zahtjevi trećih zemalja.

Dokumentaciju s podacima o proizvodu odgovorna osoba čuva deset godina od datuma kada je posljednja serija kozmetičkog proizvoda stavljena na tržište (35)

Sljedeće osobe snose odgovornosti u kontekstu zahtjeva P.I.F. :

- odgovorna osoba;

- ispitivač sigurnosti;

- distributer.

Dužnosti odgovorne osobe u sklopu P.I.F-a .:

- osigurati da je kozmetički proizvod plasiran na tržište EU siguran za zdravlje ljudi u normalnim ili razumno predvidljivim uvjetima upotrebe;
- čuvati specifične podatke o proizvodu koje stavlja na tržište, kako je određeno člankom 11. kozmetičkog zakonodavstva EU P.I.F .;
- biti u stanju pokazati na zahtjev da proizvod koji je stavio na tržište ispunjava zahtjeve propisane kozmetičkim zakonodavstvom EU-a (članak 5.3);
- osigurati da je Procjenu sigurnosti kozmetičkog proizvoda izvršio procjenitelj sigurnosti, tj. osoba odgovarajuće kvalifikacije i stručnosti s obzirom na posebne zahtjeve opisane u poglavlju IV.2 Smjernica za izradu dokumentacije s podatcima o proizvodu i u Prilogu I. Uredbe;
- zadržati sigurnosnu procjenu proizvoda kao i podatke na kojima se temelji dio "Izvještaja o sigurnosti kozmetičkih proizvoda" u P.I.F. te ga ažurirati s obzirom na dodatne relevantne informacije koje nastaju nakon stavljanja proizvoda na tržište (članak 10.1 (c) Uredbe);
- osigurati dostupan P.I.F. kako bi se odgovorilo na upite nadležnog tijela u kojima se čuva P.I.F. i dostaviti dokaze da je proizvod u skladu s Uredbom;
- treba biti prva kontaktna točka sa nadležnim tijelima ako se zatraži ispitivanje proizvoda koji se plasirao na tržište.

Dužnosti distributera s obzirom na P.I.F:

- surađivati s odgovornom osobom i nacionalnim nadležnim tijelima kad god je to potrebno kako bi se osiguralo poštivanje Uredbe (članci 6. stavci 3., 23. i 26.)

Dužnosti procjenitelja sigurnosti s obzirom na P.I.F .:

- procijeniti sigurnost kozmetičkog proizvoda prije nego što ga se stavi na tržište

Ovisno o svom ugovornom sporazumu s odgovornom osobom, procjenitelj sigurnosti također mora:

- prikupiti sve potrebne podatke za dokumentiranje sigurnosne procjene kako je utvrđeno u Uredbi o kozmetici (Prilog I);
- surađivati s odgovornom osobom kako bi se osigurala da sigurnost procjene bude lako dostupna nadležnom tijelu i ažurirana.

Procjenitelj sigurnosti može biti zaposlenik tvrtke ili savjetnik. Procjenitelj sigurnosti ne moraju nužno biti smješten u EU. (34) Mora posjedovati diplomu ili neki drugi dokaz formalne osposobljenosti dobiven po završetku sveučilišnog studija farmacije, toksikologije, medicine ili slične discipline te studija koji se u državi članici priznaje kao jednakovrijedan (36).

Kada se kozmetički proizvod stavi na tržište, odgovorna osoba vodi evidenciju o podacima o proizvodu.

Za svaki proizvod koji spada u definiciju kozmetičkog proizvoda i koji se stavlja na tržište EU-a, odgovorna osoba mora prikupiti određene informacije, čuvati ih i učiniti dostupnima nadležnom tijelu država članica u kojoj se PIF čuva (34).

3.6 IZVJEŠĆE O SIGURNOSTI KOZMETIČKOG PROIZVODA

Glavni element P.I.F.-a, kako to zahtijeva članak 11. Uredbe, je Izvješće o sigurnosti kozmetičkih proizvoda (CPSR), kako je opisano u članku 10. i Prilogu I. Za izvješće o sigurnosti odgovorna je odgovorna osoba.

Podrazumijeva se da je CPSR stručno izvješće sastavljeno od više komponenti ili modula koje se mogu pohraniti u različite baze podataka. Izvješće treba sadržavati sve informacije naznačene u naslovima Priloga I. Uredbe, koje bi trebale biti dostupne pod tim ili sličnim naslovima radi lakšeg referenciranja nadležnih tijela. Međutim, također se podrazumijeva da bi moglo biti dovoljno da se ispod svakog poglavlja jasno navodi dokument u elektroničkom ili drugom obliku, koji sadrži podatke i koji je izravno dostupan.

CPSR mora biti sastavljen na transparentan način; mora biti dobro argumentiran i lako razumljiv. Struktura i sadržaj CPSR-a trebali bi odražavati zahtjeve iz Priloga I. Međutim, ako informacije nisu izravno predstavljene u dokumentu, trebalo bi navesti referencu na drugi lako dostupan izvor. Procjenitelj sigurnosti može, naravno, koristiti bilo koje dodatne podatke, kada je to relevantno. Ako se ne dostave bilo koji podaci koji se zahtijevaju u Prilogu I, to bi trebalo biti valjano opravdano u CPSR-u (npr. Test za očuvanje).

Prema Prilogu I, CPSR mora sadržavati, najmanje ove podatke koji se zahtijevaju u svakom od naslova dijela A i dijela B

Dio A: Informacije o sigurnosti kozmetičkih proizvoda

1. Kvantitativni i kvalitativni sastav kozmetičkog proizvoda
2. Fizikalna / kemijska svojstva i stabilnost kozmetičkog proizvoda
3. Mikrobiološka kvaliteta
4. Nečistoće, tragovi, podaci o ambalažnom materijalu

5. Normalna i razumno predvidljiva uporaba
6. Izloženost kozmetičkom proizvodu
7. Izloženost tvarima
8. Toksikološki profil tvari
9. Neželjeni učinci i ozbiljni neželjeni učinci
10. Podaci o kozmetičkom proizvodu

Dio B:

1. Zaključak procjene
2. Označena upozorenja i upute za uporabu
3. Obrazloženje
4. Vjerodostojnosti procjene i odobrenje dijela B

Dijelom A CPSR-a cilj je prikupljanje podataka potrebnih za jasno prepoznavanje i kvantificiranje iz identificiranih opasnosti, rizika koje kozmetički proizvod može predstavljati po zdravlje ljudi. Opasnost može proizlaziti, na primjer, od sirovina, procesa proizvodnje, pakiranja, uvjeta upotrebe proizvoda, mikrobiologije, korištenih količina, toksikološkog profila tvari itd. Ako su podaci neadekvatni za postavljanje Procjene sigurnosti može zahtijevati provođenje dodatnih ispitivanja.

Službeni tekst zahtijeva da se neklinička ispitivanja koja se koriste za procjenu sigurnosti provode u skladu s načelima dobre laboratorijske prakse (GLP). Međutim, postojeću sigurnosnu studiju ne treba odbiti isključivo na temelju toga što nije provedena prema GLP standardima.

Dio B CPSR-a je sigurnosna procjena koja dovodi do zaključka o sigurnosti proizvoda. Zaključak ocjene trebao bi biti izjava o sigurnosti kozmetičkog proizvoda u odnosu na sigurnosni zahtjev iz članka 3. Uredbe. U svom obrazloženju, procjenitelj sigurnosti mora uzeti u obzir sve utvrđene opasnosti i namjeravane uvjete izloženosti proizvoda. Ovo obrazloženje

temelji se na podacima prikupljenim u dijelu A i uzima u obzir sigurnosnu procjenu tvari i / ili smjesa (koju je učinio Znanstveni odbor za sigurnost potrošača, u slučaju da se tvari dodaju u prilozima Uredbe o kozmetici od strane drugih nadležnih osoba, znanstvenih odbora ili od strane samog procjenitelja sigurnosti) i procjena sigurnosti kozmetičkog proizvoda.

Proizvodi namijenjeni djeci mlađoj od tri godine i proizvodi namijenjeni isključivo vanjskoj intimnoj higijeni zahtijevaju posebnu pozornost, posebno s obzirom na njihove specifične karakteristike izlaganja.

Odgovorna osoba i procjenitelj sigurnosti trebali bi usko surađivati kako bi osigurali da se sigurnost proizvoda pravilno procjenjuje, dokumentira i ažurira. Odgovorna osoba treba prikupiti sve potrebne podatke, kako to zahtijeva Prilog I - dio A, ili informacije mora prikupiti sam procjenitelj sigurnosti, na zahtjev odgovorne osobe. Očekuje se da će procjenitelji sigurnosti općenito izvijestiti više rukovodstvo tvrtke kako bi sačuvali suštinsku neovisnost i objektivnost sigurnosne funkcije. Odgovorna osoba mora uspostaviti strukture i procese kako bi osigurao da je procjenitelj sigurnosti svjestan mogućih promjena i informacija o neželjenim učincima, kako su gore navedeni (34).

U Izvješće o sigurnosti kozmetičkih proizvoda potrebno je uključiti sve dostupne podatke o neželjenim učincima i ozbiljnim neželjenim učincima na kozmetički proizvod ili, prema potrebi, druge kozmetičke proizvode. To uključuje statističke podatke. Ovaj zahtjev utječe na sve UE i SUE prijavljene odgovornoj osobi, osim ako procjena uzročnosti kvalificira vezu između proizvoda i SUE / UE kao "isključene". Očekuju se različite razine detalja za uključivanje SUE-a i UE-a, pa se preporučuje njihovo odvajanje u Izvješću o sigurnosti kozmetičkih proizvoda.

- Podaci o UE mogu biti u obliku statističkih podataka kao što su broj i vrsta neželjenih učinaka godišnje. Može biti korisno napraviti razliku u prezentaciji između UE-a koji su medicinski potvrđeni i onih koji se temelje isključivo na izvještajima potrošača.
- Podaci o SUE, o kojima je nacionalno nadležno tijelo obaviješteno, trebaju biti uključeni putem kopije (fizičke ili elektroničke) obrazaca / obavijesti poslanih nadležnom tijelu.

Tvrtke trebaju imati jasne interne postupke za uključivanje tih podataka, njihovo ažuriranje i stavljanje na raspolaganje procjenitelju sigurnosti, koji može revidirati svoju procjenu i / ili uzeti u obzir pri procjeni sličnih proizvoda.

Treba navesti djelovanje odgovorne osobe i postupanje s prijavljenim ozbiljnim neželjenim učinkom. Treba opisati poduzete korektivne i preventivne mjere (37).

3.7 SIGURNOST KOZMETIČKOG PROIZVODA

Kozmetički proizvodi plasirani na tržište Europske unije (EU) imaju visoke standarde kvalitete i sigurnosti. Neželjeni učinci koji nastaju kao posljedica uobičajene ili razumno predvidive uporabe kozmetičkih proizvoda rijetki su i tipično su blage prirode te potpuno reverzibilni.

Uredba o kozmetičkim proizvodima EU (EC) br. 1223/2009, predstavlja osnovu za jedinstven pristup upravljanju ozbiljnim neželjenim učincima uzrokovanih uporabom kozmetičkih proizvoda (članak 23., poglavlje VII). Prethodni zahtjevi Direktive Vijeća 76/768 / EEC o neželjenim učincima odnosno njihovo uključivanje u Informacije o proizvodu i pristup javnosti određenim informacijama zadržane su u novoj Uredbi i izmijenjene, integrirajući zahtjeve izvještavanja o ozbiljnim neželjenim učincima.

Glavna svrha nadzora tržišta je održavanje zdravlja zaštitom korisnika kozmetičkih proizvoda praćenjem pojave i smanjenjem vjerojatnosti ponavljanja neželjenih učinaka (UE). Sustav

kozmetovigilancije obuhvaća procjenu ozbiljnih neželjenih učinaka (SUE) i prema potrebi širenje informacija koje bi se mogle koristiti za sprečavanje takvih ponavljanja ili za ublažavanje posljedica takvih učinaka. Sustav kozmetovigilancije namijenjen je olakšavanju izravne, rane i usklađene provedbe takvih aktivnosti u državama članicama u kojima se koriste kozmetički proizvodi, za razliku od radnji koje se poduzimaju za svaku zemlju pojedinačno (37).

ŠTETAN DOGAĐAJ

Neželjeni ili štetni događaj definira se kao bilo koji štetni zdravstveni događaj koji je dobrovoljno prijavljen od strane potrošača, zdravstvenih djelatnika, nadležnih tijela ili bilo koje druge osobe, koji se dogodio tijekom ili nakon uobičajene ili razumno predvidive uporabe (isključujući zlouporabu) kozmetičkog proizvoda. On nije nužno vezan uz proizvod.

Svaki se prijavljeni štetnii događaj smatra potencijalno štetnim događajem. On će se smatrati pravim štetnim događajem samo ako su ispunjena četiri sljedeća kriterija:

1. ako je izvjestitelj zdravstveni djelatnik on se mora identificirati (inicijali ili dob ili spol) te ime i adresa
2. ako je izvjestitelj potrošač - jedan ili više sljedećih kriterija kvalificira potrošača kao prepoznatljivog: datum rođenja, dob (ili dobna kategorija, npr. adolescent, odrasli stariji), spol, inicijali

Pojam koji se može identificirati u ovom kontekstu odnosi se na provjeru postojanja izvjestitelja i potrošača. Identitet izvjestitelja i potrošača važan je kako bi se izbjeglo dupliciranje slučajeva, otkrivanje prijevare i olakšala odgovarajuća obrada predmeta.

3. Precizna priroda događaja s opisom reakcije (potpuno, doslovno sa simptomima; "reakcija" sama se ne bi trebala smatrati pravim UE) navesti datum početka događaja (godinu minimalno)
4. Identificirati kozmetički proizvod. (To se može utvrditi točnim komercijalnim nazivom i / ili kombinacijom drugih identifikacijskih elemenata kao što su ime marke, kategorija, tip, broj serije, broj obavijesti (CPNP broj) - sve što je dovoljno za specifičnu identifikaciju proizvoda

Potencijalno štetan događaj jasno je definiran kao sasvim različit od prigovora potrošača koji nisu specifične prirode ili izvješća senzorne percepcija koja se mogu očekivati kod normalne i razumno predvidive uporabe određenog kozmetičkog proizvoda.

NEŽELJENI UČINAK (UE)

Neželjeni učinak znači štetna reakcija na zdravlje ljudi koja se može pripisati normalnoj ili razumno predvidivoj upotrebi kozmetičkog proizvoda.

Neželjeni učinci uključuju ali nisu ograničeni na nadražujuće ili alergijske reakcije koje mogu javiti na koži, očima ili ustima. Nuspojave uzrokovane zlouporabom ili pogrešnom upotrebom proizvoda nisu uključene u ovu definiciju. Procjena uzročnosti je iznimno teška u slučaju kada pritužba povezuje kroničnu bolest s primjenom određenog kozmetičkog proizvoda. Poznato je da takvi zdravstveni poremećaji imaju multifaktorijsku etiologiju i / ili trebaju višestruke potvrde tijekom duljeg vremenskog perioda.

Neželjeni učinak medicinski potvrđen

Bilo koji neželjni učinak koji je vrednovan i potvrđen kao posljedica sumnjivog proizvoda od strane zdravstvenog radnika (npr. liječnika, stomatologa). Važno je razlikovati medicinsku potvrdu prisutnosti određenog zdravstvenog oštećenja (dijagnoze) i dokazivanje sumnjivog

uzroka, što je relevantno samo ako se zasniva na znanstveno utemeljenim informacijama (npr. dijagnostički epikutani test kojim se utvrđuje alergen).

OZBILJAN NEŽELJENI UČINAK (SUE)

U vrlo rijetkim slučajevima neželjeni učinak može biti ozbiljan. Pojam ozbiljan nije sinonim za teško. Izraz težak se koristi za opisivanje intenziteta učinka kao blagih, umjerenih ili teških. U slučaju sumnje, ozbiljnost neželjenih učinaka treba potvrditi liječnik.

Ozbiljan neželjeni učinak znači neželjeni učinak koji rezultira privremenom ili trajnom funkcionalnom nesposobnošću, invalidnošću, hospitalizacijom, kongenitalnim anomalijama ili neposrednim vitalnim rizikom ili smrću.

- privremena ili trajna funkcionalna nesposobnost

ovaj kriterij odgovara značajnom poremećaju u sposobnosti potrošača da provodi normalne fizičke ili profesionalne životne funkcije u značajanom vremenskom period.

Takav poremećaj može, na primjer, biti uzrokovan teškim i dugotrajnim učincima na osjetilne ili fiziološke funkcije. Smanjenje tjelesnih funkcija smatra se mjerodavnim kriterijem ozbiljnosti samo ako se procjenjuje na temelju objektivnih medicinskih kriterija. Takvu funkcionalnu nesposobnost treba dokazati, na primjer na temelju liječničke potvrde, kako bi se potvrdilo da se izvješće o štetnom učinku može smatrati SUE.

- Invalidnost

“Invalidnost” odgovara trajnom oštećenju ili poremećaju strukture ili funkcije tijela pacijenta ili ograničenju aktivnosti. Trebalo bi ga dokumentirati prilaganjem liječničke potvrde s objektivnim postotkom invaliditeta, kako bi se potvrdilo da se izvješće o neželjenom učinku može smatrati SUE.

- Hospitalizacija

“Hospitalizacija” se odnosi na bolničko liječenje koja uključuje početni prijem u bolnicu. Ulazak u bolnicu zahtijeva izradu bilješke o prijemu. Posjet hitnoj službi, pregled ili ambulatno liječenje, što ne rezultira prijemom u bolnicu, ne smatra se hospitalizacijom. U slučajevima kada nisu dostupne dovoljno precizne informacije za prosudbu, trajanje hospitalizacije od najmanje 24 sata može se koristiti kao jednostavan kriterij.

- Kongenitalne anomalije

ovaj se kriterij odnosi na fiziološku ili strukturnu anomaliju koja se javlja pri rođenju ili prije njega te je još uvijek je prisutna u vrijeme rođenja. Ovo isključuje nasljedne bolesti.

- neposredni vitalni rizik

“Vitalni rizik” odnosi se na događaj / učinak u kojem bi potrošač bio u smrtnoj opasnosti da nije poduzeta nikakva medicinska intervencija. Ovaj uvjet je ispunjen ako je došlo do hitne medicinske intervencije i stoga se može dokumentirati. "Vitalni rizik" ne odnosi se na događaj / reakciju koji je hipotetski mogla uzrokovati smrt da je bio ozbiljnija.

- Smrt

Smrt se treba smatrati kriterijem ozbiljnosti ako je neželjeni događaj / učinak izravan uzrok smrti. Smrt može biti potpuno slučajna s pojavom sumnje na neželjeni događaj / učinak (37).

3.8 PROCJENA UZROČNOSTI

Tijekom posljednjih desetljeća pojavila se potreba za instrumentima za praćenje nakon stavljanja lijeka u promet, namijenjena otkrivanju neželjenih učinaka bitnih za javno zdravstvenu zaštitu, te je došlo do razvoja metoda za otkrivanje uzročne veze između uporabe proizvoda za zdravstvenu zaštitu i pojave neželjenih događaja u bolesnika. Razvijeno je i primijenjeno više od dvadeset metoda procjene uzročnosti, prvenstveno u području sigurnosti lijekova. Do danas nijedna metoda nije univerzalno prihvaćena za procjenu uzročnosti nuspojava. Objavljene metode za procjenu uzročnosti štetnih reakcija na lijekove temelje se ili na algoritmima, vjerojatnostima ili stručnoj prosudbi / globalnoj introspekciji, ali dijele zajedničke kriterije za postizanje istog cilja: zaključiti je li opaženi neželjeni događaj moguće pripisati lijeku. Još uvijek postoji mala korelacija između rezultata različitih metoda uzročnosti.

U posljednjih nekoliko godina, nadzor nakon stavljanja proizvoda na tržište također se primjenjivao na potrošačke proizvode. Određivanje uzročnosti temelji se na iskustvu farmakovigilancije i koristi vremensku procjenu između pojave simptoma i upotrebe proizvoda, poznatih svojstava proizvoda i uključenosti drugih čimbenika kao što su bolest ili istodobna upotreba lijekova.

Slično tome, postoji potreba za razvojem metoda procjene uzročne povezanosti koja se primjenjuje na kozmetičke proizvode i proizvode za osobnu njegu. U Europskoj uniji zakon o kozmetičkim proizvodima (EU kozmetička direktiva 76/768 / EC) dalo je kozmetičkoj industriji zadatak da na tržište plasira samo sigurne proizvode; ta odgovornost uključuje i praćenje nakon stavljanja proizvoda na tržište. U tu svrhu, Europska kozmetička udruga (Colipa) je 2005. godine izdala Smjernice za upravljanje izvješćima o neželjenim događajima. Ove smjernice uključuju preporuku za uporabu metode procjene uzročnosti posebno prilagođene kozmetici. Pojam kozmetovigilancija primijenjen je na sustavno uspoređivanje,

procjenu i izvješćivanje o štetnim događajima vezanim uz kozmetičke proizvode i proizvode za osobnu njegu. Smjernice za upravljanje i izvještajima o neželjnim događajima koje je razvila radna skupina Colipa 2005. godine izdane su s ciljem da se minimiziraju razlike u interpretaciji sadašnjeg-budućeg zakonodavstva, pružanjem opsežnih uputa kozmetičkoj industriji da razumije primi, centralizira, bilježi i analizira izvještaje o neželjenim događajima.

Uzimajući u obzir provedbu budućih Europskih propisa o kozmetičkim proizvodima koji će uključivati daljnje zahtjeve za nadzor nad kozmetičkim proizvodima postavlja se veliki izazov za razvoj i uporabu standardiziranih alata za kozmetičke proizvode koji su zajednički za kozmetičku industriju i sve države članice EU. U studenom 2006. godine Vijeće Europe naglasilo je ovo pitanje u svojim preporukama o korištenju metode procjene uzročnosti. Francuska regulatorna agencija također je predložila metodu procjene uzročnosti za kozmetičke proizvode na svojoj službenoj internetskoj stranici. Ovu metodu već nekoliko godina uspješno primjenjuju brojne kozmetičke tvrtke te im ona omogućuju prepoznavanje signala na njihovim tržištima putem svoje baze podataka te osiguravanje praćenja i procjene sigurnosti proizvoda na tržištu.

Procjena uzročnosti je strogo usmjerena na analizu pojedinačnih slučajeva; ne tvrdi se da proučava potencijal proizvoda da uzrokuje štetu ili opseg rizika u određenoj populaciji. Međutim, nastoji utvrditi moguća upozorenja ili čimbenike rizika koji mogu zahtijevati naknadni pregled drugih izvora informacija kao što su epidemiološki podaci o neželjenim učincima opaženim s gotovim proizvodima ili češće dostupni, objavljeni epidemiološki podaci o neželjenim učincima prijavljenih sastojaka, podatke o prodaji i upotrebi proizvoda ili ponovnoj karakterizaciji izložene populacije. U nekim okolnostima, podaci prikupljeni putem sustava kozmetovigilancije europskih država članica kao što su oni koji postoje u Francuskoj ili Švedskoj trebali bi se dijeliti s onima koji dolaze iz kozmetičkih tvrtki i pregledati istim pristupom.

Razvoj metode uzročnosti za kozmetičke proizvode i proizvoda za osobnu njegu temelji se na sljedećim načelima:

- Metoda se može primijeniti samo kada se dobije odgovarajuća količina informacija o sumljivom proizvodu i opis simptoma (ili dijagnoza za medicinski prijavljene slučajeve).

- Metoda mora biti primjenjiva bez obzira na kozmetički proizvod koji se razmatra i prirodu opaženog neželjenog učinka. Kvalifikacije osobe zadužene za kozmetovigilanciju, temeljene na odgovarajućoj medicinskoj, znanstvenoj ili drugoj pozadini, kao i dostatno znanje o dotičnom kozmetičkom proizvodu i upravljanju podacima o kozmetičkoj sigurnosti, preduvjeti su za primjenu metode.

- Metoda mora biti neovisna od početnog izvora informacija.

- Metoda kombinira prikupljanje informacija o nizu obveznih kriterija što rezultira ocjenom pouzdanosti koja omogućuje klasifikaciju slučaja prema pet razina uzročnosti: vrlo je vjerojatno, vjerojatno, upitno, malo vjerojatno i isključeno. Ti bi kriteriji trebali biti rezultat stabla odlučivanja koji je pragmatičan, jednostavan za korištenje i daje rezultate koji se mogu reproducirati.

- Metoda se može primijeniti na svaku vrstu neželjenog učinka i svaki kozmetički proizvod koji se koristi, neovisno o drugim proizvodima (kozmetičkoj ili drugoj kategoriji proizvoda), koji se mogu koristiti istovremeno. Na primjer, sumnja na čimbenike rizika ne bi trebala a priori mijenjati konačnu razinu uzročnosti za svaki pojedini proizvod dok se ne potvrdi da utječu na simptome.

Stručnjaci za kozmetičku industriju definirali su tri vrste mjerodavnih kriterija za metodu procjene uzročnosti:

- Evokativnost / vjerojatnost simptoma.

- Privremenost ili vremenski tijek događaja u odnosu na uporabu proizvoda.
- Rezultati medicinskih istraživanja ili ponovne izloženosti proizvodu.

SIMPTOMATSKI KRITERIJ

Treba uzeti u obzir prirodu i lokaciju simptoma, uzimajući u obzir mjesto i područje primjene kozmetičkog proizvoda kao i postojanje mogućih zbunjujućih čimbenika koji bi i sami mogli utjecati na nastanak reakcije. Svi analizirani simptomi mogu rezultirati preliminarnom dijagnostičkom hipotezom.

Definirane su dvije razine kompatibilnosti simptoma s primjenom kozmetičkog proizvoda:

- Evokativni simptom: klinički i / ili biološki simptom koji se može razumno očekivati za predmetni proizvod i dovoljno je specifičan da sugerira uzročnosti
- Neevokativni simptom: klinički i / ili biološki simptom koji nije „razumno očekivan“ za predmetni proizvod; neevokativni simptomi nisu dovoljno specifični da bi sugerirali uzročno-posljedičnu vezu ili se mogu objasniti drugim čimbenicima (npr. upotreba drugih proizvoda kao što su lijekovi, proizvodi za kućanstvo, kozmetički proizvodi, hrana ili prateća bolest).

Uzimajući u obzir da je upotreba kozmetičkih proizvoda u potpunosti ovisi o potrošačima te se višestruka izloženost običnim potrošačkim proizvodima kao i mogući doprinos potencijalnim faktorima rizika ili alternativnim uzrocima mora pažljivo istražiti i uključiti fizičke uzroke kao što su klimatski uvjeti.

KRONOLOŠKI KRITERIJ

Analiza niza događaja (korištenje proizvoda na početku i ishod simptoma) tijekom vremena dopušta identifikaciju sljedećih kronoloških elemenata:

• Vrijeme početka je vremensko razdoblje između zadnje primjene "sumnjivog" proizvoda i početka prvih simptoma / nepoželjnih učinaka.

• Vremenski slijed nestanka vremensko je razdoblje između zaustavljanja uporabe proizvoda i nestanka simptoma.

Kombinacija ova dva razdoblja omogućava nam definirati tri kronološka kriterija:

• Kompatibilna kronologija: vrijeme pojave i vremenski slijed uklanjanja simptoma su medicinski vjerodostojni i mogu se razumno predvidjeti za upotrebu ove vrste proizvoda i vrstu nepoželjnog učinka.

• Nije jasno kompatibilna kronologija: vrijeme pojave i / ili uklanjanja simptoma je neočekivano i ne može se razumno predvidjeti za upotrebu ove vrste proizvoda i nepoželjnog učinka.

Na primjer, nestanak simptoma usprkos neprekidnoj upotrebi kozmetičkog proizvoda može uzrokovati da kronologija nije jasno kompatibilna, čak i u slučajevima kada se vremenski slijed pojave nepoželjnog učinka smatra vjerojatnim.

• Nekompatibilna kronologija: vrijeme početka nije medicinski uvjerljivo i ne može se razumno predvidjeti za upotrebu ove vrste proizvoda i nepoželjnog učinka. U ovom slučaju, uzročni odnos između nepoželjnog učinka i proizvoda smatra se "isključenim".

U nekim slučajevima kronologija nije uvijek poznata ili dostupna. No, nepostojanje kronoloških podataka uzima se u obzir u stablu odluka koje određuje konačnu ocjenu uzročnosti. U nedostatku kronoloških podataka, da bi se nastavilo s postupkom procjene uzročno-posljedične veze, potrebna su najmanje dva simptoma koja dopuštaju procjenu uzročno-posljedične povezanosti slučaja. Ako je dostupan samo jedan simptom, a kronološki podaci nisu dostupni,

slučaj treba čuvati u bazi podataka i citirati kao "nedovoljne informacije", jer se procjena uzročnosti za ovaj specifični slučaj ne može utvrditi.

DODATNO ISTRAŽIVANJE I PONOVNA IZLOŽENOST PROIZVODU

U kozmetologiji su dodatna ispitivanja u etiološke svrhe najčešće ispitivanja alergija.

Oni se izvode nakon potpunog nestanka početnog događaja. Vrsta provedenih ispitivanja određuje se ovisno o vrsti sumnje na alergiju: tj. neposrednoj ili odgođenoj. Ispitivanje se u početku provodi s gotovim proizvodom; kozmetički proizvod sa sastojcima na koje se sumnja te ovaj put treba slijediti kad god je to moguće. Sumnjivi sastojci mogu se dobiti u industriji kada nisu dostupni na tržištu. Što se tiče ostalih patologija alergijskog podrijetla, bez obzira na vrstu testiranja (*patch* test, *fotopatch* test, *prick* test), rezultati uzimaju u obzir kliničke podatke i treba ih tumačiti alergolozi / dermatolozi.

Ostale vrste ispitivanja mogu se provoditi u skladu s prirodom neželjenog učinka (na primjer analiza krvi ili biološkim podacima), ali njihova se osjetljivost i specifičnost trebaju uzeti u obzir kada se koriste u procjeni uzročno-posljedične povezanosti. Rezultat bilo kojeg od ovih ispitivanja bilo da je rezultat pozitivan ili negativan ili pak izostanak testova treba uzeti u obzir u konačnoj procjeni uzročno-posljedične povezanosti.

U nekim situacijama, ponovno izlaganje proizvodu potrošači izvode sami, kad sumnjaju da je proizvod uzrok reakcije ili dobrovoljno nekoliko mjeseci ili godina nakon prethodne uporabe. U slučaju sumnje na alergiju takvo ponovno izlaganje treba izvoditi pod strogim liječničkim nadzorom.

Interpretacija ponovnog tumačenje koja se provodi treba biti u skladu sa sljedećim uvjetima:

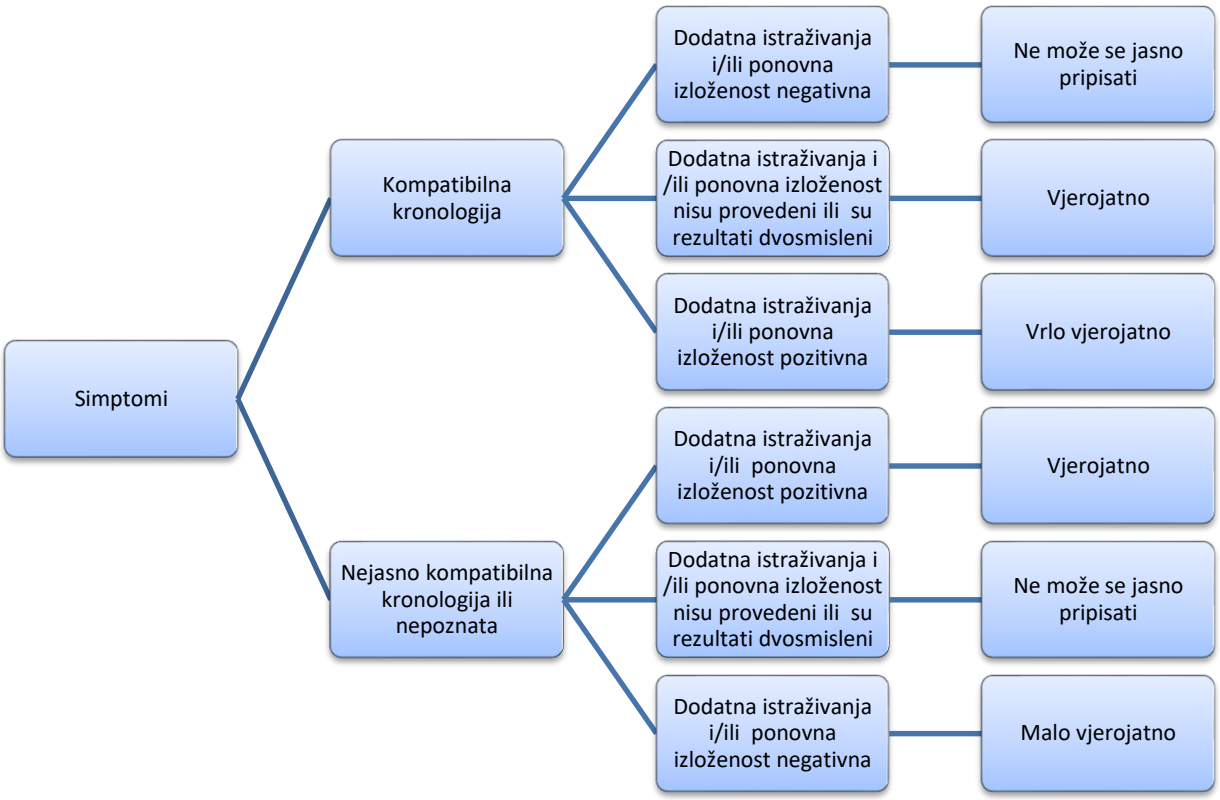
- Simptomi koji su možda povezani s početnom izloženošću sumnjivog proizvoda potpuno su nestali.

- Uvjeti ponovne izloženosti moraju biti identični onima početne izloženosti koja je prethodila događaju: primjena / uporaba proizvoda mora biti potpuno ista (npr. ista formula), mjesto i učestalost upotrebe trebaju biti identični kao i trajanje upotrebe, prisutnost povezanih patologija, istodobna liječenja i klimatski uvjeti.

S obzirom da je ponavljanje početnih simptoma nakon ponovnog izlaganja važan parametar konačne ocjene uzročnosti, uvjeti ponovnog izazivanja moraju se razmotriti s velikom pažnjom. Rezultati testova ponovnog izlaganja koje je teško interpretirati ili se ne mogu interpretirati također se uzimaju u obzir u vježbi bodovanja.

Uzevši u obzir prethodno spomenuta ograničenja, stručnjaci u industriji sastavili su stablo odlučivanja (Slika 11.) kako bi strukturirali praćenje nepovoljnih izvještaja potrošača, uzimajući u obzir sve aspekte dostupnih medicinskih i kronoloških podataka. Definirano je pet razina uzročnosti:

- Vrlo vjerojatno
- Vjerojatno
- Upitno
- Malo vjerojatno
- Isključeno (38)



Slika 11. Stablo odlučivanja (Prilagođeno prema literaturnom navodu 38)

Dva kriterija koja isključuju uzročnost (nekompatibilna kronologija ili drugi jasno identificirani medicinski potvrđeni uzroci) nisu uključena u stablo odluka. Polazna točka analize uzročnosti je pregled prisutnosti evokativnih simptoma, a zatim se dalje prati stablo odlučivanja i dostupne informacije o kronološkim kriterijima. Stablo odluka, također, uzima u obzir potrebu za dodatnim istraživanjem i ponovnim izlaganjem proizvodu prije donošenja konačne ocjene uzročnosti. Ako simptomi u početku nisu evokativni, konačni rezultat za uzročno-posljedičnu vezu smanjuje se za jedan stupanj. Kada naknadna medicinski potvrđena ispitivanja utvrde druge uzroke osim impliciranog kozmetičkog proizvoda, odnos između nepoželjnog događaja i proizvoda smatra se 'isključenim' (38).

3.9 UPRAVLJANJE OZBILJNIM NEŽELJENIM UČINCIMA

Svaka odgovorna osoba i distributer treba osigurati da je uspostavljen odgovarajući sustav upravljanja izvješćima o neželjenim učincima kako bi se osigurala odgovornost za kozmetičke proizvode te da se po potrebi mogu poduzeti odgovarajuće mjere. Uzimajući u obzir vremenski okvir za izvještavanje o SUE nacionalnom nadležnom tijelu (NCA) (20 kalendarskih dana), postupak upravljanja SUE-om trebao bi biti jasno opisan u sustavu poduzeća.

Svaka odgovorna osoba treba:

- zabilježiti sve kontakte u vezi s neželjenim događajima
- utvrditi koji su neželjeni događaji pravi neželjeni događaji
- dokumentirati, istražiti, potvrditi i ocijeniti slučajeve koji ispunjavaju kriterije da bi se klasificirali kao neželjeni učinci u skladu s Uredbom
- klasificirati ove dokumentirane izvještaje u smislu uzročno-posljedične veze
- odrediti slučajeve koji ispunjavaju kriterije da bi se klasificirali kao ozbiljni i izvješćivati NCA-e o SUE-e u skladu s Uredbom
- pohraniti dokumentaciju svakog izvješća
- procijeniti podatke u smislu učestalosti, medicinskog značenja i uzroka
- osigurati održavanje zaštite privatnosti zdravstvenih radnika i / ili potrošača
- uključuju ažurirane i potkrijepljene relevantne informacije u Izvještaj o sigurnosti kozmetičkih proizvoda
- moći odgovarati na pitanja koja rješavaju nacionalna nadležna tijela i / ili javnost u skladu sa zahtjevima Uredbe. (37)

3.10 OPSEG OBAVIJESTI O OZBILJNIM NEŽELJENIM UČINCIMA (SUE)

Uredba o kozmetici zahtijeva obavještavanje odgovornih osoba i distributera o svim ozbiljnim neželjenim učincima koji su im poznati ili za koje se može opravdano očekivati da će biti poznati. Zbog njihove potencijalne medicinske ozbiljnosti svi slučajevi SUE osim onih koji su klasificirani kao "isključeni", u procjeni uzročnosti u roku trebaju biti obaviješteni, a informacije o slučajevima odgovorna osoba treba osigurati nadležnom tijelu države članice u kojoj je odgovorna osoba osnovana.

Sam čin prijavljivanja SUE nadležnom tijelu ne može se tumačiti kao prihvaćanje odgovornosti društva za SUE i njegove posljedice (39).

PRIJEM INFORMACIJA

Pojedinačna izvješća potrošača, nacionalnih nadležnih tijela ili zdravstvenih djelatnika mogu se prijaviti tvrtki na različite načine (pošta, e-pošta, telefon, izravni kontakt. Tvrtka mora osigurati da se sva ova izvješća bez odlaganja učine dostupnim odgovarajućoj osobi. Tijekom ovog prvog kontakta treba se pokušati dobiti potrebne informacije za otvaranje predmeta.

DOBIVANJE RELEVANTNIH INFORMACIJA

S obzirom na poteškoće kao što je nedostatak pojedinosti u nekim potrošačkim izvješćima i poteškoće u pribavljanju dodatnih ili dovoljnih informacija, važno je da osoba koja je zadužena za dokumentaciju i procjenu UE donosi presudu u skladu kako se takva izvješća bilježe, klasificiraju i prate.

Standardizirani upitnik može se koristiti u kontaktima s potrošačima kako bi se osiguralo da su maksimalni podaci dobiveni pri prvom kontaktu s potrošačima. Po potrebi, inicijalni kontakt potrošača može biti praćen dodatnim kontaktima s potrošačem ili liječnikom kako bi nadopunio

početno dostupne podatke. Sve informacije dobivene tijekom inicijalnih ili daljnjih kontakata moraju biti dokumentirane, datirane i uključene u spis predmeta.

Bez obzira na vrste dokumenata dobivenih tijekom istrage, treba zaštititi privatnost podataka. Dodatno praćenje ili medicinska potvrda možda nisu potrebni za naizgled neistinit neželjen događaj. Neistiniti neželjeni događaj posebno bi se odlikovao nemogućnošću dobivanja informacija koje bi se trebale smatrati dokazima: identitet potrošača ili zdravstvenog radnika i kontaktni podaci, opis reakcije (simptomi i odgoda početka napada), potpuna identifikacija proizvoda, itd.

Ako se neželjen događaj smatra pravim potrebno je uložiti razumne dodatne napore bilo da se dobije dobrovoljna suglasnost za kontaktiranje liječnika ili da potrošač pruži dodatne, medicinski relevantne informacije. Izvješća vezana za zloupotrebu proizvoda iako mogu pružiti informacije relevantne za kozmetičke proizvođače trebale bi biti klasificirane zasebno.

SUE IZVJEŠTAJ

Očekuje se da će odgovorne osobe i distributeri prijaviti ozbiljan neželjeni učinak (SUE) Nacionalnom nadležnom tijelu zemlje (NCA) u kojoj se SUE dogodio što je prije moguće, a ni u kojem slučaju kasnije od 20 kalendarskih dana od dana prve obavijesti o SUE. Tvrtka bi trebala prijaviti SUE putem obrasca Izvješća o ozbiljnim neželjenim.

Obrazac izvješća treba poslati NCA odgovarajućim sredstvima kako bi se osigurala povjerljivost. Potvrdu o primanju slučaja treba vratiti odgovornoj osobi ili lokalnom državnom kontaktu gdje se dogodio SUE.

Sva daljnja komunikacija o SUE, uključujući praćenje ili razmjenu informacija o SUE između europskih država članica, treba se čuvati u spisu predmeta s referentnim brojem tvrtke.

Svako podneseno izvješće treba sadržavati istaknutu identifikaciju sadržaja, tj. kao "početno izvješće" ili kao "nastavno izvješće". Početno izvješće koje je još neriješeno tvrtka mora tvrtka odmah istražiti. Kad se dobiju značajne informacije u vezi sa slučajem, čak i nekoliko tjedana nakon inicijalne obavijesti, one bi se trebale dostaviti Nacionalnom nadležnom tijelu kao "nastavno izvješće". Nastavna izvješća trebaju se poslati nacionalnim nadležnim tijelima, po mogućnosti u roku od 20 kalendarskih dana nakon što tvrtka zaprimi informacije.

Ako se očekuje da nastavno izvješće nije zadnje, tvrtke mogu navesti status "u tijeku". Isto tako, ako je ovo nastavno izvješće zadnje, status koji se navodi bio bi "zatvoren". Ako se ne mogu dobiti dodatne informacije usprkos dva daljnja pokušaja kontaktiranja početnog izvjestitelja, slučaj može biti zatvoren. Oba dva kontakta moraju biti dokumentirana u spisu predmeta.

Sve dok tvrtka ima razloga vjerovati da je u stanju pribaviti dodatne relevantne informacije koje bi mogle promijeniti ocjenu slučaja izvještaj slučaja ne smatra se zaključenim.

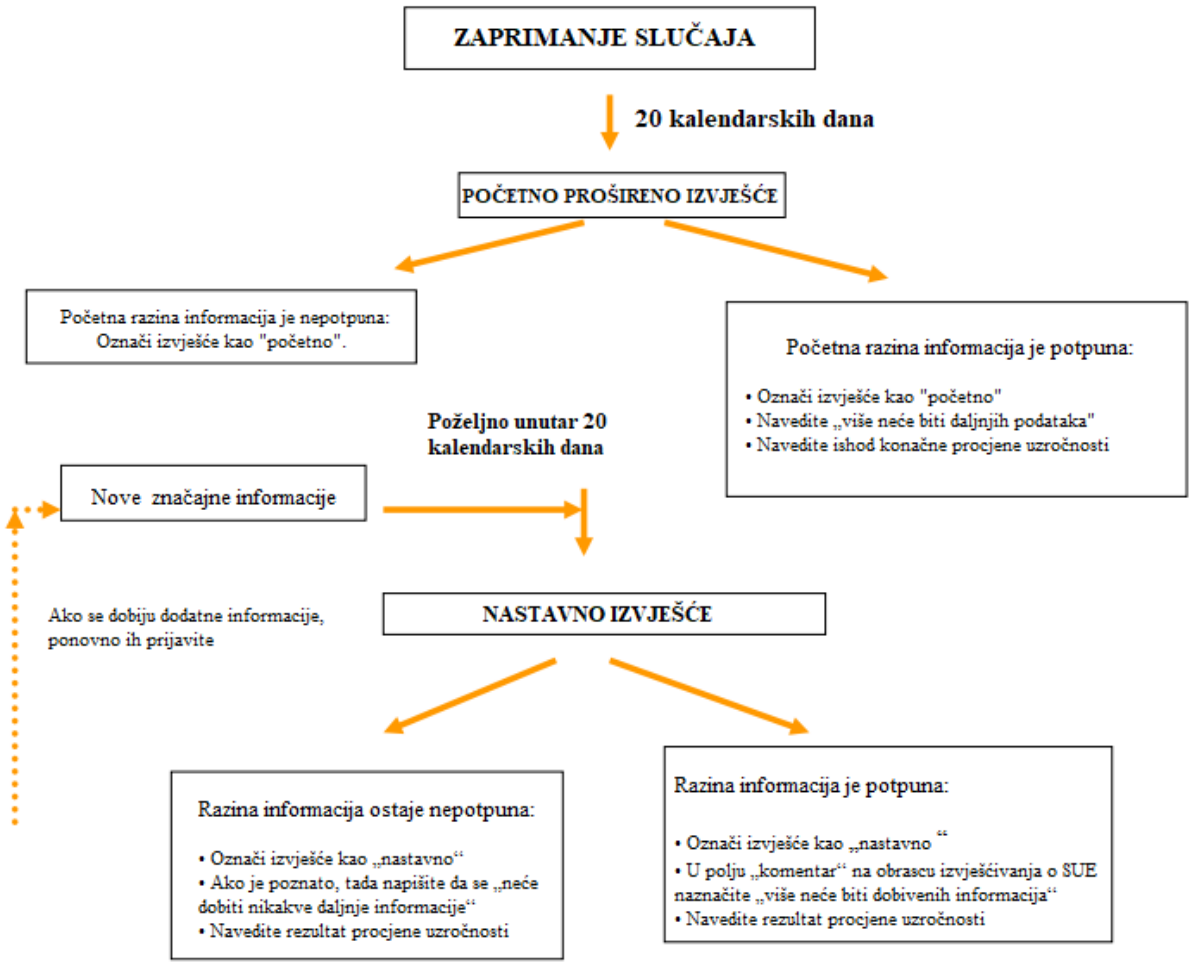
Ako SUE uključuje više od jednog sumnjivog kozmetičkog proizvoda, NCA koji prima slučaj treba obavijestiti druge odgovorne osobe o SUE. U ovom slučaju, dotične tvrtke ne bi trebale ponovno poslati slučaj svojim NCA-ima. U svim komunikacijama treba navesti referentni broj inicijalnog izvješća i treba biti jako oprezan kako bi se izbjeglo duplicirano izvještavanje o istom slučaju.

SUE koji proizlaze iz zloupotrebe kozmetičkog proizvoda isključeni su iz obveze prijavljivanja jer nisu dio uobičajene ili predvidive upotrebe proizvoda.

Odgovorne osobe i distributeri trebaju odrediti osobu/e kvalificirane za procjenu ozbiljnosti slučajeva. U slučaju sumnji, ozbiljnost neželjenih učinaka trebao bi potvrditi liječnik.

Zbog moguće ozbiljnosti svi slučajevi SUE, osim onih klasificiranih kao "isključeni", trebali bi biti prijavljeni NCA gdje se dogodio SUE.

Konačna procjena uzročnosti trebala bi biti navedena u odjeljku "Komentari tvrtke" obrasca izvješća. Ako se procjena uzročnosti ne može provesti (nezamislivo), u ovom odjeljku treba navesti razlog (37).



Slika 12. Postupci prilikom izrade SUE izvještaja. (prilagođeno prema literaturnom navodu 37)

3.11 PRIJAVA OZBILJNIH NEŽELJENIH UČINAKA (SUE)

Izrađena su tri različita obrasca koji su omogućili strukturirano i usklađeno podnošenje svih važnih čimbenika povezanih sa SUE-om, kao i relevantne popratne informacije (referentni broj izvještaja, ishod procjene uzročno-posljedične situacije, status obavijesti: početno u odnosu na praćenje itd).

Potiče se upotreba sljedećih obrazaca:

- SUE obrazac A- Odgovorne osobe ili distributeri koji nadležnim tijelima prijavljuju SUE
- SUE obrazac B- Ovaj obrazac popunjava nadležno tijelo i prilaže se obrascu SUE kako bi se pružio kratki sažetak i perspektiva slučaja kada nadležno tijelo preda SUE obrazac A drugim nadležnim tijelima i odgovornoj osobi. Prijenos odgovornoj osobi obvezan je kada početna obavijest dolazi od distributera i preporučuje se u daljnjim i konačnim prijenosima kada početna obavijest stigne od odgovorne osobe
- SUE obrazac C- Nadležna tijela koja prenose SUE-ove prijavljene od strane zdravstvenih radnika ili krajnjih korisnika drugim nadležnim tijelima i odgovornoj osobi

Obrasci su dizajnirani ne samo za početnu obavijest, već i za praćenje i konačne zaključke. Nisu sve informacije navedene u obrascima bile dostupne u vrijeme početne obavijesti. Međutim, početnu obavijest potrebno je provesti ako su dostupne sljedeće minimalne informacije:

- prepoznatljivi izvjestitelj;
- prirodu navodnog SUE-a i datum njegovog nastanka;
- naziv dotičnog kozmetičkog proizvoda koji omogućava njegovu specifičnu identifikaciju.

Ako se minimalne informacije ne mogu dobiti, podnositelj prijave treba nastaviti ulagati sve razumne napore na dobivanju informacija i objaviti ih bez odgađanja čim postanu dostupne. Postojanje SUE-a ne može se potvrditi ako se ne može dobiti minimalna količina podataka.

Popis nadležnih tijela sastavit će i staviti na raspolaganje javnosti Europska komisija.

Svaka država članica i odgovorna osoba ili distributer trebali bi biti u stanju nedvosmisleno identificirati slučajeve koji im se prosljeđuju.

Nadležna tijela trebaju koristiti zajednički europski identifikacijski sustav za upravljanje slučajevima SUE kada ih prvi put zaprimi (npr. OECD šifriranje za zemlju podrijetla, godinu izvješćivanja i serijski broj dotičnog slučaja). Kako bi se izbjeglo dupliciranje i kako bi se na odgovarajući način upravljali pratećim informacijama o SUE-u, na dokumentima koji su razmijenjeni u tim slučajevima trebaju se ispisati identifikacijski brojevi poduzeća i nadležnih tijela (39).

Za tumačenje vremenskih okvira iz članka 23. Uredbe, „bez odgađanja" ili „odmah" treba razumjeti u roku od 20 kalendarskih dana od datuma kada bilo koji zaposlenik odgovorne osobe ili distributera postane svjestan SUE, bez obzira na njihovu ulogu ili funkciju. Stoga bi kompanija SUE-a trebala obavijestiti NCA-u države u kojoj se SUE dogodila što je prije moguće, a u svakom slučaju najkasnije 20 kalendarskih dana nakon datuma prvog primitka SUE-a (37).

Kad god je to potrebno, početna izvješća o ozbiljnoj SUE treba pratiti kako bi se dobilo dovoljno informacija za potpunu i odgovarajuću procjene uzročnosti. Ukoliko je potrebno treba uložiti dodatne napore kako bi se dobio dobrovoljni pristanak potrošača da se obrati zdravstvenom djelatniku da se SUE tretira na profesionalan način ili da potrošač pruži dodatne medicinski relevantne informacije (37).

3.12 PRIVATNOST PODATAKA

Potrošače ne treba identificirati imenom i prezimenom ili adresom kada prijavljuju SUE NCA. Umjesto toga, tvrtka ili početni izvjestitelj, kao što je zdravstveni radnik, treba dodijeliti kod (npr. Inicijale potrošača) svakom UE.

Tvrtka i njeni predstavnici trebali bi biti upoznati i izvršavati obveze prikupljanja, korištenja i otkrivanja osobnih podataka u skladu s nacionalnim propisima koje donosi Direktiva EU o zaštiti osobnih podataka (Direktiva 95 / 46 / EZ). U slučaju zahtjeva za osobnim podacima, prijenos osobnih podataka slijedit će odredbe Direktive EU o zaštiti podataka i lokalnog zakona.

U situacijama kada potrošač izričito uskraćuje suglasnost za korištenje svojih osobnih podataka osoba koja je zadužena za rješavanje pritužbi trebala bi u spisu predmeta navesti da je to izvješće o potrošaču i da su ime i kontakt podaci zadržani na zahtjev potrošača.

Sve komunikacije o SUE-u između odgovorne osobe i NCA-e ili između različitih NCA-e trebale bi jamčiti povjerljivost podataka. Primanje i pohranjivanje obrazaca izvješća SUE dobivenih od tvrtki ili zdravstvenih djelatnika ne bi smjeli biti dostupni neautoriziranim osobama.

3.13 INFORMACIJE ZA POTROŠAČE

Prema članku 21. Uredbe, predviđeno je:

Ne dovodeći u pitanje zaštitu poslovne tajne i prava intelektualnog vlasništva, odgovorna osoba osigurava da kvalitativni i kvantitativni sastav kozmetičkog proizvoda, a u slučaju parfemskih i aromatičnih sastava naziv, sastav i identitet dobavljača, kao i postojeće podatke o neželjenim učincima i ozbiljnim neželjenim učincima koji proizlaze iz upotrebe kozmetičkog proizvoda postaju lako dostupni javnosti na bilo koji prikladan način. njegove kvantitativne informacije o

sastavu kozmetičkog proizvoda koje je potrebno učiniti javno dostupnim ograničavaju se na opasne tvari u skladu s člankom 3. Uredbe (EZ) br. 1272/2008.

Sve informacije već su dostupne nadležnim tijelima država članica u skladu s posebnim zahtjevima iz članka 11. (Datoteka s podacima o proizvodu) Uredbe. Ključna razlika je u tome što neke informacije također moraju biti lako dostupne javnosti na njihov zahtjev.

Koje informacije trebaju biti dostupne javnosti?

- Kvalitativni sastav - popis sastojaka proizvoda
- Kvantitativni sastav - potreban samo za opasne sastojke klasificirane u skladu s Uredbom EU-a o razvrstavanju i označavanju kemikalija (EZ br. 1272/2008)
- Podaci o neželjenim učincima i ozbiljnim neželjenim učincima koji su posljedica uporabe kozmetičkog proizvoda

Navedene informacije moraju biti dostupne javnosti na zahtjev, ali ne moraju biti objavljene.

Komisija smatra da će građani koji žele pristupiti tim informacijama trebaju imati jednu ili više opcija:

- Pismeno se javiti odgovornoj osobi
- Telefonski kontaktirati odgovornu osobu
- Posjetiti web mjesto odgovorne osobe

Tvrtkama koje nemaju telefonske linija za pomoć potrošačima ili web stranice, javnost mora imati mogućnost pisanja na adresu koja je navedena na pakiranju. U skladu s člankom 19. stavkom 1. točkom (g), na etiketi svakog kozmetičkog proizvoda koji se stavlja na tržište EU-a mora biti navedeno ime i adresa ili sjedište odgovorne osobe koja prodaje kozmetički proizvod.

Nadalje, industrija je u svrhu olakšavanja javnog pristupa relevantnim informacijama o proizvodima priopćila Komisiji da je stvorila središnji javni imenik tvrtki koje plasiraju kozmetičke proizvode na tržište EU. Europski direktorij javnog pristupa: http://www.european-cosmetics.info. Katalog je dostupan na Internetu i sadrži imena poduzeća i podatke za kontakt (adresa, telefon, faks, e-pošta, web stranica). Ovaj je direktorij središnji popis kontaktnih točaka namijenjen javnosti za pronalaženje tvrtki, a nije sam izvor informacija. Sama poduzeća izravno će odgovarati javnosti.

Kako bi informacije bile lako dostupne javnosti, stranka zadužena za odgovor u skladu s člankom 21. trebala bi osigurati da se odgovor daje bez nepotrebnog odgađanja, vodeći računa o prirodi i volumenu informacija.

Ako potrošač ne dobije odgovor od tvrtke ili ako odgovor nije potpun, može se žaliti nadležnim tijelima koja se mogu obratiti nadležnim tijelima dotične države članice. Odgovor bi trebao biti na jeziku koju potrošač lako razumije. Tvrtke trebaju voditi evidenciju o svim danim zahtjevima i odgovorima (37).

4 RASPRAVA

Upotreba kozmetičkih proizvoda u posljednje vrijeme bilježi stalni porast. Sveprisutnost kozmetičkih proizvoda u svakodnevnom životu većine ljudi stvara dojam da je riječ o proizvodima koji su apsolutno sigurni, tj. da nemaju nikakve neželjene štetne posljedice. Od samih početaka svrha kozmetičkih proizvoda bila je, među ostalim, i ukrašavanje tijela. Koža naime nije samo zaštita tijela u fizičkom smislu, već je i zaštita čovjekove psihe i osobnosti.

Kozmetički proizvod mora biti siguran za zdravlje ljudi kada se koristi u uobičajenim ili razumno predvidljivim uvjetima uporabe (Uredba Europskog parlamenta i vijeća o kozmetičkim proizvodima). Proizvodnja kozmetičkih proizvoda mora biti sukladna s dobrom proizvođačkom praksom i procijenjom sigurnosti ne kliničkim studijama. Uredba Europske unije o kozmetičkim proizvodima sadrži sve podatke o dobroj proizvođačkoj praksi, procjenama sigurnosti, dokumentaciji s podacima o proizvodu, uzorkovanju i analizi, obavješćivanju dežurnim tijelima, ograničenjima za određene tvari, ispitivanju na životinjama, te podacima za potrošače. Države članice EU dužne su vršiti unutarnji nadzor nad proizvodima dostupnim na tržištu te izvršiti odgovarajuće provjere putem dokumentacije s podacima o proizvodu i prema potrebi putem fizičkih i laboratorijskih ispitivanja odgovarajućih uzoraka. Države članice EU također nadziru sukladnost s načelima dobre proizvođačke prakse.

Izvješće o sigurnosti kozmetičkog proizvoda sadržava podatke o: kvantitativnom i kvalitativnom sastavu, fizikalno-kemijska svojstvima i stabilnosti proizvoda, mikrobiološkoj kakvoći, nečistoćama, tragovima, podatke o ambalažnom materijalu, uobičajenim i razumno predvidljivim uvjetima uporabe, izloženosti kozmetičkom proizvodu (mjesto, površina i količina nanošenja proizvoda), izloženosti tvarima, toksikološkom profilu tvari, neželjenim učincima i ozbiljnim neželjenim učincima, ostale podatke (npr. postojeće studije na dobrovoljcima). Završno se daje ocjena, izjava o sigurnosti, navodi se upozorenje i uputstvo za

uporabu, obrazloženje dokumenta, vjerodostojnost ocjenjivača i odobrenje. Uredba EU o kozmetičkim proizvodima također sadrži popis zabranjenih tvari, popis tvari koje kozmetički proizvodi ne smiju sadržavati osim uz navedena ograničenja, popis dopuštenih bojila, popis dozvoljenih konzervansa, popis dopuštenih UV-filtera.

Europska unija strogo predlaže ograničenu uporabu medicinski aktivnih supstanci u kozmetičkim proizvodima i oblicima. Iako se regulative i zahtjevi za sigurnost kozmetičkih proizvoda iz dana u dan se postrožuju, ograničenjima u sastojcima i provjerama sigurnosti, neki kozmetički proizvodi mogu uzrokovati neželjene, katkad i štetne pojave. Osjetljiva koža, crvenilo, ekcemi, dermatitis mjehuri, svrbež i plikovi, fototoksičnosti, ali i alergije između ostalog mogu biti posljedice nekih kozmetičkih proizvoda. Kozmetički proizvodi su predmet masovne potrošnje naročito sredstva za održavanje osobne higijene. Svi ovi proizvodi sadrže veliki broj aktivnih i pomoćnih sastojaka koji mogu biti potencijalni iritansi i alergeni. Budući da uglavnom žene koriste i brojne proizvode dekorativne kozmetike, one su i najčešće „žrtve“ alergijskih reakcija na kozmetičke proizvode. Najozbiljnije su alergijske reakcije, jer se teško liječe i zahtijevaju potpuni prekid primjene kozmetičkih proizvoda koji sadrže uzročnik alergija.

Potencijalni iritansi i alergeni su mirisi, konzervansi (u prvom redu parabeni i formaldehid) , boje, kao i UV filteri, lanolin i njegovi derivati, propilenglikol, antioksidansi, usninska kiselina i prirodne antimikorobne supstance. Podaci o sastojcima su kamen temeljac u prevenciji alergijskog kontaktnog dermatitisa, jer je znanje o alergenima kojima je pacijent bio izložen presudno za uključivanje pravih tvari u test alergije te i za kasnije informacije o izbjegavanju ponovnog izlaganja. Pravila o označavanju u Direktivi o kozmetici 76/768 / EEZ nalažu da ispred popisa mora stajati izraz „Sastojci“. Ovaj se podatak može navesti samo na ambalaži. Popis sastojaka se navodi po padajućem nizu, imajući na umu činjenicu da se sastojci u koncentracijama manjim od 1% mogu navoditi bilo kojim redoslijedom nakon sastojaka u

koncentracijama većim od 1%. Iza imena sastojaka koji su u formi nanomaterijala u zagradi mora slijediti riječ „nano“. Sastojci se navode u INCI nazivlju. Na parfeme i aromatske spojeve se upućuje putem izraza „parfem“ ili „aroma“. Bojila koja nisu namijenjena bojenju kose mogu se navesti bilo kojim redoslijedom nakon ostalih kozmetičkih sastojaka.

Unatoč kontroli proizvodnje kozmetičkih proizvoda i ograničenjima primjene određenih sastojaka, ozbiljan neželjeni učinak uzrokovan sastavnicama kozmetičkih proizvoda čest je i rastući problem u općoj populaciji koji može značajno narušiti kvalitetu života pacijenta. Postojanje sustava kozmetovigilancije uvelike je olakšalo prepoznavanje, liječenje i sprječavanje neželjenih učinaka kozmetičkih proizvoda čime se povećala briga o javnom zdravlju.

Čimbenici koji utječu na pojavu neželjenih reakcija su: tip kože (suha koža), postojeća bolest kože (atopijski dermatitis i slično), dob (dječja dob, starija životna dob), spol (ženski) i slično. Vanjski čimbenici koji utječu na pojavu neželjenih reakcija na kozmetičke proizvode mogu biti okolišni čimbenici (hladnoća, vrućina), medicinski postupci (laser, peeling) odnosno primjena neodgovarajućih proizvoda za njegu i čišćenje kože. Reakcija može biti na ukupni kozmetički proizvod, ali i na cijeli niz sirovina u kozmetičkim proizvodima poput konzervansa, aditiva i boja. Unutar Europske unije intenzivno se razvijaju aktivnosti na području kozmetovigilancije, a u takve aktivnosti uključeni su i ljekarnici. Nedostatak informacija vezanih za vrstu, broj i ozbiljnost neželjenih reakcija uzrokovanih primjenom kozmetičkih proizvoda proizlazi iz nedovoljnog angažmana i nedostatnog prijavljivanja zdravstvenih radnika i pacijenata. Ljekarnik je zdravstveni stručnjak koji je vrlo često u prvom kontaktu s pacijentima koji prijavljuju neželjene učinke kozmetičkih proizvoda, te su se u nekim zemljama EU ljekarnici iznimno angažirali u nadzoru i prijavi takvih neželjenih reakcija. Potrebno je osigurati uspješnu implementaciju novih smjernica o savjetovanju primjene kozmetičkih proizvoda u rizičnih skupina pacijenata (trudnice, djeca, alergičari), a s ciljem prevencije neželjenih učinaka.

Također, temeljem iskustava ljekarnika iz EU posebno je važno prepoznati rizične kozmetičke proizvode, i angažirati se u prijavi neželjenih reakcija uzrokovanih njihovim korištenjem.

Testiranje na kozmetičke proizvode koje osoba koristi najbolji je način da se utvrdi koji se od njih mogu sigurno koristiti. Prirodni kozmetički proizvodi koji sadrže biljne komponente nedovoljno ispitanih svojstava također mogu biti uzrok neželjenih učinka.

Naravno, ne treba zanemariti ni aspekt pravilne higijene i njege kože uz primjenu kozmetičkih proizvoda, posebno namijenjenih osjetljivoj, netolerantnoj i alergijama sklonoj koži.

Patch ili epikutani test služi za dokazivanje kasne reakcije preosjetljivosti na kontaktne alergene. Test se izvodi na koži leđa gdje se lijepe flasteri s alergenima (standardni set sa 26 alergena). Test se očitava nakon 48 i 72 sata. U slučaju pozitivne reakcije na pojedini alergen na mjestu kontakta se javlja edem, crvenilo sa malim mjehurićima ispunjenim bistrom tekućinom.

Kozmetički proizvodi su već toliko ustaljeni proizvodi u ljudskim životima, te se često zaboravlja da se i s njima treba postupati pažljivo i odgovorno, baš kao i s lijekovima. Preporuča se pažljivo čitanje uputa o korištenju i mogućim upozorenjima, ispravno čuvanje (ispravna temperatura, zaštićeno od direktne svjetlosti) i čvrsto zatvaranje proizvoda, korištenje u predviđenom roku valjanosti, korištenje pomoću čistih ruku ili pomoću aplikatora, izbjegavanje dijeljenja kozmetičkih proizvoda s ostalim pojedincima, u slučaju sumnje na loš proizvod (neugodan miris, promjena boje) treba ga baciti u otpad, izbjegavati kozmetičke proizvode za oči prilikom očnih infekcija, testiranje novo kupljenih kozmetičkih proizvoda treba isprobati s čistim aplikatorom. Pažljivo i odgovorno korištenje rezultirat će zadovoljnim potrošačima i kozmetički proizvodi će ispuniti svoju primarnu ulogu njege. Njege kože, kao najvećeg organa ljudskog tijela, instrumenta kojim se predstavljamo zajednici.

Kozmetovigilancija nam također i unapređuje znanja o već poznatim neželjenim učincima tako što vidimo njihovu učestalost. Poznavanjem njihove učestalosti i ozbiljnosti možemo pravodobno reagirati, zaštiti i upozoriti određene skupine korisnika kojima takvi kozmetički proizvodi nisu namijenjeni zbog određenih stanja kože.

Proizvođač treba osigurati kvalitetu proizvoda kroz određeni vremenski period. Osiguranjem kvalitete garantira se potrošaču sigurnost korištenja, te se stječe korisnikovo povjerenje i postiže zadovoljstvo, a u konačnici zdravlje cijele populacije što nam je svima cilj.

5 ZAKLJUČAK

Kozmetička direktiva Europske unije, osim definiranja kozmetičkog proizvoda, naglašava da kozmetički proizvod ne smije nanositi štetu ljudskom zdravlju kada se primjenjuje u uobičajenim ili razumno predvidivim uvjetima uporabe.

Moderni kozmetički proizvodi sigurni su za većinu korisnika, a nuspojave su vrlo rijetke jer proizvođači ulažu velike napore u njezinu sigurnost, kontrolu kvalitete i testiranje proizvoda prije puštanja na tržište. Unatoč tim naporima, javljaju se neželjeni učinci.

Pojavi li se ozbiljan neželjeni učinak kao što su privremena ili trajna funkcionalna onesposobljenost, invaliditet, bolničko liječenje, prirođena anomalija, po život opasno stanje ili smrt te se nakon provedene kozmetovigilancije dokaže uzročno-posljedična veza, pristupa se žurnom izvještavanju nadležnih tijela država članica EU navodeći lokaciju i sve eventualne korektivne mjere poduzete od strane odgovorne osobe ili distributera.

Kako bi se olakšala prijava o ozbiljnim neželjenim učincima kozmetičkih proizvoda, Europska komisija je izradila Smjernice za izvještavanje o ozbiljnim neželjenim učincima koji nastaju uporabom kozmetičkih proizvoda i smjernice za Procjenu uzročnosti neželjenih posljedica uzrokovanih kozmetičkim proizvodima, a to sve s ciljem javnog zdravlja.

Očekuje se da će odgovorne osobe i distributeri prijaviti ozbiljan neželjeni učinak (SUE) Nacionalnom nadležnom tijelu zemlje (NCA) u kojoj se SUE dogodio što je prije moguće, a ni u kojem slučaju kasnije od 20 kalendarskih dana od dana prve obavijesti o SUE. Izrađena su tri različita obrasca koji su omogućili strukturirano i usklađeno podnošenje svih važnih čimbenika povezanih sa SUE-om, kao i relevantne popratne informacije (referentni broj izvještaja, ishod procjene uzročno-posljedične veze, status obavijesti: početno u odnosu na praćenje).

Glavna svrha nadzora tržišta je održavanje zdravlja zaštitom korisnika kozmetičkih proizvoda praćenjem pojave i smanjenjem vjerojatnosti ponavljanja neželjenih učinaka (UE). Sustav kozmetovigilancije obuhvaća procjenu ozbiljnih neželjenih učinaka (SUE) i prema potrebi širenje informacija koje bi se mogle koristiti za sprečavanje takvih ponavljanja ili za ublažavanje posljedica takvih učinaka. Sustav kozmetovigilancije namijenjen je olakšavanju izravne, rane i usklađene provedbe takvih aktivnosti u državama članicama u kojima se koriste kozmetički proizvodi.

6 LIERATURA

1. Sautebin L. Understanding the Adverse Effects of Cosmetics:A pilot project in Cosmetovigilance. Drug Saf 2008; 31: 433-436.
2. Lipozenčić J, Alergijske kožne bolesti. U: Basta-Juzbašić A i sur. ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2014, str. 253-286.
3. Berne B, Bostrom A, Grahnen AF, Tammela M. Adverse effects of cosmetics and toiletries reported to the Swedish medical Products Agency 1989-1994. Contact Derm 1996; 34: 359-362.
4. Turčić P, Marinović Kulišić S. Kontaktni alergijski dermatitis. U: Lipozenčić J i sur. ur. Alergijske i imunosne bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2011, str. 251-258.
5. Lugović Mihić L. Kontaktni dermatitisi. U: Šitum M i sur. ur. Dermatovenerologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2018, str. 123-130.
6. Lynde BC, Pierscianowski TA, Pratt MD. Allergic contact dermatitis caused by diclofenac cream. CMAJ 2009; 181(12): 925–926.
7. Kanceljak-Macan B. Suvremeni pregledi na alergijske bolesti. Arh Hig Rada Toksikol 2004; 55: 123-134.
8. Inbaraj SD, Muniappan M, Muthiah NS, Arul A, Glory JI, Farhana R. Pharmacovigilance of the Cutaneous Drug Reactions in Outpatients of Dermatology Department at a Tertiary Care Hospital. J Clin Diagn Res 2012; 6(10): 1688–1691.
9. Scheman A. Adverse reactions to cosmmetic ingredients. Dermatologic clin 2008; 8: 685-698.
10. Gonçalo M. Phototoxic and Photoallergic Reactions. U: Johansen JD, Frosch JP, Lepoittevin JP. ur. Contact Dermatitis. New York: Springer Berlin Heidelberg, 2011; 361-376.
11. Maverakis E, Miyamura Y, Bowen MP, Correa G, Ono Y, Goodarzi H. Light, Including Ultraviolet. J Autoimmun 2010; 34: J247–J257.
12. Vigan M, Castelain F. Cosmetovigilance: definition, regulation and use "in practice". Eur J Dermatol 2014; 24: 643-649.
13. Giovanni DC, Arcoraci V, Gambardella L, Sautebin L. Cosmetovigilance survey: Are cosmetics considered safe by consumers? Pharmacol Res 2006; 53: 16-21.
14. Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council of 30 November 2009 on cosmetic products (recast). Dostupno na: https://eur-

lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:02009R1223-20160812&from=EN, datum pristupa: 18.8.2019.

15. Jones AL, Kramer RSS. Facial Cosmetics and Attractiveness: Comparing the Effect Sizes of Professionally-Applied Cosmetics and Identity. PLoS One 2016; 11(10).
16. Chambers C, Chaudry Q, Rastogi S.C, White I.R, Opinion on Fragrance allergens in cosmetic products. SCCS 2011.
17. Alani JI,Davis MDP, Yiannias JA. Allergy to Cosmetics: A literature Review. Dermatitis 2013; 283-290.
18. Ortiz KJ, Yiannias JA. Contact dermatitis to cosmetics, fragrances, and botanicals. Dermatol Ther 2004; 17: 264–271.
19. Čajkovac M. Kozmetologija. Zagreb: Naklada Slap; 2005, str. 118-124.
20. Latorre N, Silvestre JF, Monteagudo AF. Allergic Contact Dermatitis Caused by Formaldehyde and Formaldehyde Releasers. Actas Dermosifiliogr 2011; 102(2): 86–97.
21. Hauksson I, Pontén A, Isaksson M, Hamada H, Engfeldt M, Bruze M. Formaldehyde in cosmetics in patch tested dermatitis patients with and without contact allergy to formaldehyde. Contact Derm 2015; 74: 145-151.
22. UREDBA KOMISIJE (EU) 2019/831 od 22. svibnja 2019. o izmjeni priloga II., III. i V. Uredbi (EZ) br. 1223/2009 Europskog parlamenta i Vijeća o kozmetičkim proizvodima. Dostupno na: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32019R0831&from=EN, datum pristupa 14.10.2019.
23. Latorre N, Borrego L, Fernández-Redondo V i sur. Patch testing with formaldehyde and formaldehyde-releasers: Multicentre study in Spain (2005-2009). Contact Derm 2011; 65: 286-292.
24. Gaurina A. Alergeni u kozmetičkim pripravcima. Specijalistički rad, 2019, Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet.
25. UREDBA KOMISIJE (EU) br. 1004/2014 od 18. rujna 2014. o izmjeni Priloga V. Uredbi (EZ) br. 1223/2009 Europskog parlamenta i Vijeća o kozmetičkim proizvodima. Dostupno na: https://eur-lex.europa.eu/legal-content/HR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R1004&from=IT, datum pristupa: 14.10.2019.

26. Tavaresa RS, Martinsb FC, Oliveiraa PJ, Ramalho-Santosa J, Francisco P. Peixoto FP. Parabens in male infertility—Is there a mitochondrial connection? Reprod Toxicol 2009; 27: 1–7.
27. Nohynek JG, Antignac E, Re T, Toutain H. Safety assessment of personal care products/ cosmetics and their ingredients. Toxicol Appl Pharmacol 2010; 243: 239-259.
28. Kuštrak D. Farmakognozija i fitofarmacija, Zagreb: GM-TK; 2005, str. 215-216.
29. Nam YS, Kwon IK, Lee Y, Lee KB. Quantitative monitoring of corticosteroids in cosmetic products manufactured in Korea using LC–MS/MS. Forensic Sci Int 2012; 220: e23–e28.
30. Nam YS, Kwon IK, Lee KB. Monitoring of clobetasol propionate and betamethasone dipropionate as undeclared steroids in cosmetic products manufactured in Korea. Forensic Sci Int 2011; 210: 144–148.
31. Hengge UR, Thomas Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. J Am Acad Dermatol 2006; 54(1): 1-15.
32. Mercury in skin lightening products.World Health Organization 2011. Dostupno na: https://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/mercury_flyer.pdf, datum pristupa: 3.10.2019.
33. Pauwels M, Rogiers V. Human health safety evaluation of cosmetics in the EU: A legally imposed challenge to science. Toxicol Appl Pharmacol 2010; 243: 260-274.
34. Dokumentacija s podacima o kozmetičkom proizvodu: Cosmetics Europe guidelines on the product information file (P.I.F.) requirement, compliance with regulation 1223/2009 on cosmetics products. 2019. Dostupno na: https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/2017%20dokumenti%20razni/GUIDELINES%20ON%20THE%20PRODUCT%20INFORMATION%20FILE%20(P.I.F.)%20REQUIREMENT_2015.pdf, datum pristupa: 22.8.2019.
35. Dokumentacija s podacima o kozmetičkom proizvodu. 2019. Dostupno na: https://zdravstvo.gov.hr/o-ministarstvu/djelokrug-1297/sanitarna-inspekcija/predmeti-opce-uporabe-i-zastita-od-buke/kozmeticki-proizvodi-1832/dokumentacija-s-podacima-o-kozmetickom-proizvodu/2743, datum pristupa: 22.8.2019.
36. Dokumentacija s podacima o kozmetičkom proizvodu: Odluka o Smjernicama za primjenu Priloga I. Uredbe (EZ) br. 1223/2009. 2019. Dostupno na: https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Tekstovi%20razni/Odluka%20Ko

misije%20o%20Smjernicama%20za%20primjenu%20Priloga%20I.%20Uredbe%201223%202009.pdf, datum pristupa: 22.8.2019

37. Cosmetics Europe. Guidelines on the management of undesirable effects and reporting of serious undesirable effects in the european union. March 2016. Dostupno na: https://cosmeticseurope.eu/library/8, datum pristupa: 14.10.2019.
38. Bons B, Audebert F, Bitaudeau C et all. Workshop Report: Assessment of undesirable events in cosmetic market surveillance: Background, description and use of a causality assessment method in cosmetovigilance. Regul Toxicol Pharmacol 2010; 58: 349–353.
39. Prijava ozbiljnih neželjenih učinaka kozmetičkih proizvoda (kozmetovigilancija): Smjernice za izvještavanje o ozbiljnim neželjenim učincima-SUE Reporting Guidelines. 2019. Dostupno na: https://zdravlje.gov.hr/UserDocsImages/dokumenti/Tekstovi%20razni/sue_reporting_guidelines_en.pdf, datum pristupa: 22.8.2019.