

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for chlorocresol/chlorhexidin/hexamidin er de videnskabelige konklusioner som følgende:

På baggrund af de foreliggende data om overfølsomhed med chlorocresol fra faglitteraturen, herunder i nogle tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme mener PRAC, at en årsagssammenhæng mellem chlorocresol/chlorhexidin/hexamidin og overfølsomhedsreaktioner, herunder kontaktdermatitis, i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC konkluderede, at produktinformationen for lægemidler, der indeholder chlorocresol/chlorhexidin/hexamidin, bør ændres i overensstemmelse hermed.

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og er enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelse for anbefalingen.

Begrundelse for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for chlorocresol/chlorhexidin/hexamidin er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder chlorocresol/chlorhexidin/hexamidin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen

CMDh anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktinformationen (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med gennemstregning)

Produktresumé

Pkt. 4.4

Advarsel revideres som følger:

[...]

Kontaktdermatitis (herunder allergisk) er rapporteret i forbindelse med hexamidin, **chlorhexidin og chlorocresol** samt til hjælpestoffer i kutanopløsningen (se pkt. 4.8). Ved alvorlige symptomer bør behandlingen med CYTEAL ophøre, og patienten bør søge lægehjælp, inden brugen genoptages.

Dette lægemiddel kan forårsage alvorlige generaliserede allergiske reaktioner på grund af indholdet af chlorhexidin, som kan opstå få minutter efter eksponering.

[...]

- Pkt. 4.8

De eksisterende fodnoter (*) til anafylaktisk shock og kontaktdermatitis bør flyttes til et nyt underafsnit "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" efter bivirkningsoversigten, jf. QRD-templat.

En fodnote (*) revideres for at afspejle, at der er rapporteret om anafylaktisk shock ved brug af chlorhexidin.

Ny formulering tilføjes i punktet om kontaktdermatitis for at afspejle, at der var tilfælde af allergisk kontaktdermatitis som følge af chlorocresol eller chlorhexidin.

[...]

Systemorganklasse "Immunsystemet"

- Anafylaktisk shock¹ (hyppighed ikke kendt)
- Overfølsomhed[±] (hyppighed ikke kendt)
- Kontaktdermatitis² (hyppighed ikke kendt)

Systemorganklasse "Øjne"

- Øjenirritation^{3 2} (hyppighed ikke kendt)
- Corneaerosion, epiteldefekt/cornealæsion, signifikant betydelig synsnedsættelse^{4 3} (hyppighed ikke kendt)

"Hud og subkutane væv"

- Reaktion på påføringsstedet^{5 4} (hyppighed ikke kendt)

[...]

1. Rapporteret i forbindelse med chlorhexidin.

32. Øjenirritation: som følge af utilsigtet eksponering.

43. Efter markedsføring er der rapporteret om tilfælde af alvorlig corneaerosion og signifikant betydelig synsnedsættelse som følge af utilsigtet okulær eksponering, hvilket har ført til, at nogle patienter har måttet få foretaget en corneatransplantation (se pkt. 4.4)

54. Lokale intolerance-reaktioner såsom svien, kløe, brændende fornemmelse, tørhed eller rødme i

huden, især efter gentagen brug.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Anafylaktisk shock

Risiko for generaliseret allergi over for chlorhexidin, som kan føre til anafylaktisk shock, der kan være livstruende, hvis der ikke straks ydes akut lægehjælp. Symptomer omfatter åndedrætsbesvær, hævelse i ansigtet og alvorligt hududslæt.

Ved tegn på allergisk reaktion over for chlorhexidin skal patienten straks ophøre med brugen og søge lægehjælp.

Kontaktdermatitis

Der er rapporteret om tilfælde af allergisk kontaktdermatitis forbundet med chlorocresol og chlorhexidin.

Kontakteksem (mulig lokal allergi over for chlorhexidin, især ved anvendelse på beskadiget hud, slimhinder eller bensår). Dette kan forværre en allerede inficeret læsion.

Kontaktdermatitis forårsaget af hexamidin er forbundet med særlige træk ved Arthus-reaktionen, hvilket tyder på involvering af humorale immunologiske mekanismer. Hexamidin kan give anledning til sensibilisering. Frekvensen heraf øges ved svære epidermale forandringer. Klinisk adskiller udslættet sig typisk fra klassisk kontakteksem: Udslættet er ofte infiltreret og består af papuløse eller papulovesikulære, halvkugleformede læsioner, enkeltstående eller i grupper. Læsionerne er mest udtalte på antiseptikummets applikationssted, hvor de kan flyde sammen, men spredte sig også til isolerede områder. Symptomerne forsvinder ofte langsomt.

Kontaktdermatitis, der mistænkes for at være forårsaget af cocamidopropylbetain og diethanolamid fra kokosfedtsyrer, to hjælpestoffer i kutanopløsningen, er blevet rapporteret i perioden efter markedsføring (se pkt. 4.4).

[...]

Indlægsseddel

- Punkt 2

[...]

Kontaktdermatitis (herunder allergisk) er rapporteret i forbindelse med Cyteal, hvilket kan skyldes hexamidin, **chlorhexidin eller chlorocresol** eller to hjælpestoffer i kutanopløsningen.

Dette lægemiddel kan forårsage alvorlige generaliserede allergiske reaktioner på grund af indholdet af chlorhexidin, som kan opstå få minutter efter eksponering.

[...]

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde marts 2025
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	12. maj 2025
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender ansøgning om ændring):	10. juli 2025