

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Chlorocresol/Chlorhexidin/Hexamidin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Angesichts der verfügbaren Daten zur Überempfindlichkeit bei Chlorocresol aus der Literatur, in einigen Fällen auch mit einem engen zeitlichen Zusammenhang, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus ist der PRAC der Auffassung, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen Chlorocresol/Chlorhexidin/Hexamidin und Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Kontaktdermatitis zumindest eine begründete Möglichkeit darstellt. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen von Arzneimitteln, die Chlorocresol/Chlorhexidin/Hexamidin enthalten, entsprechend geändert werden sollten.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Chlorocresol/Chlorhexidin/Hexamidin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Chlorocresol/Chlorhexidin/Hexamidin enthält/enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II
**Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen
Arzneimittel(s)**

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen
(neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte wie folgt geändert werden:

[...]

Im Zusammenhang mit Hexamidin, **Chlorhexidin und Chlorocresol und** zwei in der Lösung zur Anwendung auf der Haut enthaltenen sonstigen Bestandteilen wurde über Dermatitis (einschließlich allergischer Reaktionen) berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei schweren Symptomen sollte die Behandlung mit [CYTEAL] unterbrochen werden und die Patienten sollten vor der erneuten Anwendung von [CYTEAL] ärztlichen Rat einholen.

Dieses Arzneimittel kann aufgrund des Chlorhexidingehalts schwere generalisierte allergische Reaktionen hervorrufen, die innerhalb weniger Minuten nach der Exposition auftreten können.

[...]

- Abschnitt 4.8

Die bestehenden Fußnoten (*) für anaphylaktischen Schock und Kontaktdermatitis sollten in einen neuen Unterabschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unter der Tabelle der UAW in Übereinstimmung mit dem QRD-Template verschoben werden.

Eine Fußnote (*) wird geändert, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass ein anaphylaktischer Schock im Zusammenhang mit Chlorhexidin gemeldet wurde.

Im Absatz „Kontaktdermatitis“ wird ein neuer Wortlaut eingefügt, um den Fällen von allergischer Kontaktdermatitis aufgrund von Chlorocresol oder Chlorhexidin Rechnung zu tragen.

[...]

Systemorganklasse „Erkrankungen des Immunsystems“

- Anaphylaktischer Schock¹ (Häufigkeit nicht bekannt)
- Überempfindlichkeit² (Häufigkeit unbekannt)
- Kontaktdermatitis² (Häufigkeit nicht bekannt)

Systemorganklasse „Augenerkrankungen“

- Augenreizung^{3 2} (Häufigkeit nicht bekannt)
- Erosion der Hornhaut, Epitheldefekt/Hornhautverletzung, erhebliche dauerhafte Sehbehinderung^{4 2} (Häufigkeit nicht bekannt)

Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“

- Reaktion an der Applikationsstelle^{5 4} (Häufigkeit nicht bekannt)

[...]

1. Im Zusammenhang mit Chlorhexidin berichtet

~~⁴- Risiko einer generalisierten Allergie gegen Chlorhexidin, die zu einem anaphylaktischen Schock führen kann, der lebensbedrohlich sein kann, wenn keine sofortige medizinische Versorgung erfolgt.~~

Dazu gehören Atembeschwerden, Anschwellen des Gesichts und schwerer Hautausschlag. Wenn der Patient mit einer allergischen Reaktion auf Chlorhexidin konfrontiert wird, sollte er die Anwendung des Arzneimittels sofort abbrechen und ärztlichen Rat einholen.

²-Kontaktdermatitis im Zusammenhang mit Hexamidin ist mit bestimmten Merkmalen der Arthus-Reaktion verbunden, die auf die Beteiligung humoraler immunologischer Mechanismen hindeuten.

Hexamidin kann zu einer Sensibilisierung führen. Die Häufigkeit nimmt mit dem Schweregrad der epidermalen Anomalien zu. Klinisch unterscheidet sich das Erscheinungsbild in der Regel vom klassischen Kontaktekzem: Der Hautausschlag wird in der Regel infiltriert und besteht aus papulösen oder papulovesikulären hemisphärischen Läsionen, entweder isoliert oder in Clustern. Diese sind zahlreicher und verschmelzen an der Applikationsstelle des Antiseptikums und breiten sich in isolierte Läsionen aus. Sie klingen häufig langsam ab.

Während des Zeitraums nach der Markteinführung wurde über Kontaktdermatitis berichtet, bei der der Verdacht besteht, dass sie durch 2-[(3-Kokosfettsäureamidopropyl)dimethylazaniumyl]acetat und N,N-Bis(2-hydroxyethyl)cocofettsäureamid, zwei in der Lösung zur Anwendung auf der Haut enthaltenen sonstigen Bestandteilen, verursacht wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Kontaktekzem (mögliche lokale Allergie gegen Chlorhexidin, insbesondere bei Anwendung auf verletzte Haut oder Schleimmembranen und bei Beingeschwüren). Dies kann eine superinfizierte Läsion verschlimmern.

³2. Augenreizung: im Kontext einer versehentlichen Exposition.

⁴3. Nach dem Inverkehrbringen wurden Fälle von schwerer Hornhauterosion und erheblicher dauerhafter Sehbehinderung aufgrund versehentlicher okulärer Exposition berichtet, was dazu führte, dass einige Patienten eine Hornhauttransplantation benötigten (siehe Abschnitt 4.4).

⁵4. Lokale Unverträglichkeitsreaktionen: brennende Schmerzen, Juckreiz, brennendes Hautgefühl, trockene Haut, Rötung, insbesondere nach wiederholter Anwendung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Anaphylaktischer Schock

Risiko einer generalisierten Allergie gegen Chlorhexidin, die zu einem anaphylaktischen Schock führen kann, der lebensbedrohlich sein kann, wenn keine sofortige medizinische Versorgung erfolgt. Dazu gehören Atembeschwerden, Anschwellen des Gesichts und schwerer Hautausschlag.

Wenn bei einem Patienten eine allergische Reaktion auf Chlorhexidin auftritt, sollte er die Anwendung des Arzneimittels sofort abbrechen und sich in angemessene medizinische Behandlung begeben.

Kontaktdermatitis

Es wurden Fälle von allergischer Kontaktdermatitis durch Chlorocresol oder Chlorhexidin berichtet.

Kontaktekzem (mögliche lokale Allergie gegen Chlorhexidin, insbesondere bei Anwendung auf verletzter Haut oder Schleimhaut oder auf Beinulzera). Dies kann eine superinfizierte Läsion verschlimmern.

Kontaktdermatitis im Zusammenhang mit Hexamidin ist mit bestimmten Merkmalen der Arthus-Reaktion verbunden, die auf die Beteiligung humoraler immunologischer Mechanismen hindeuten. Hexamidin kann zu einer Sensibilisierung führen. Die Häufigkeit nimmt mit dem Schweregrad der epidermalen Anomalien zu. Klinisch unterscheidet sich das Erscheinungsbild in der Regel vom

klassischen Kontaktekzem: Der Hautausschlag ist meist infiltriert und besteht aus papulösen oder papulovesikulösen halbrunden Läsionen, die entweder isoliert oder in Gruppen auftreten. Diese sind zahlreicher und verschmelzen an der Stelle, an der das Antiseptikum aufgetragen wurde, und breiten sich zu isolierten Läsionen aus. Sie klingen häufig langsam ab.

Nach der Markteinführung wurde über Kontaktdermatitis berichtet, die vermutlich durch 2-[(3-Kokosfettsäureamidopropyl)dimethylazaniumyl]acetat und N,N-Bis(2-hydroxyethyl)cocosfettsäureamid, zwei in der Lösung zur Anwendung auf der Haut enthaltenen sonstigen Bestandteilen, verursacht wurde (siehe Abschnitt 4.4).

~~Kontaktekzem (mögliche lokale Allergie gegen Chlorhexidin, insbesondere bei Anwendung auf verletzten Haut oder Schleimmembranen und bei Beingeschwüren). Dies kann eine superinfizierte Läsion verschlimmern.~~

[...]

Packungsbeilage

- Abschnitt 2

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

[...]

Es wurde über Kontaktdermatitis (einschließlich allergischer Dermatitis) im Zusammenhang mit [Cyteal] aufgrund des Vorhandenseins von **Hexamidin oder Chlorhexidin oder Chlorocresol** oder von zwei in der Lösung zur Anwendung auf der Haut enthaltenen sonstigen Bestandteilen berichtet.

Dieses Arzneimittel kann aufgrund des Chlorhexidingehalts schwere generalisierte allergische Reaktionen hervorrufen, die innerhalb weniger Minuten nach der Anwendung auftreten können.

[...]

Anhang III
Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im März 2025
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	12. Mai 2025
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	10. Juli 2025