

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant le chlorocrésol/la chlorhexidine/l'hexamidine, les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Compte tenu des données disponibles sur l'hypersensibilité au chlorocrésol provenant de la littérature, y compris, dans certains cas, d'une relation temporelle étroite, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère que le lien de causalité entre le chlorocrésol/la chlorhexidine/l'hexamidine et les réactions d'hypersensibilité, y compris la dermatite de contact, est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du chlorocrésol/de la chlorhexidine/de l'hexamidine devaient être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CMDh approuve les conclusions générales et les motifs de recommandation formulés par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au chlorocrésol/à la chlorhexidine/à l'hexamidine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant du chlorocrésol/de la chlorhexidine/de l'hexamidine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit du ou des médicament(s) autorisé(s) au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est **souligné et en gras**, le texte supprimé est ~~barré~~)

Résumé des caractéristiques du produit

Rubrique 4.4

La mise en garde doit être modifiée comme suit:

[...]

Des cas de dermatite de contact (y compris allergique) ont été rapportés avec l'hexamidine, **la chlorhexidine et le chlorocrésol**, ainsi qu'avec deux excipients contenus dans la solution cutanée (voir rubrique 4.8). En cas de symptômes sévères, l'administration du CYTEAL doit être interrompue et les patients doivent consulter un médecin avant d'en reprendre.

En raison de sa teneur en chlorhexidine, ce médicament est susceptible de provoquer une réaction allergique grave généralisée qui pourrait survenir dans les quelques minutes suivant l'exposition.

[...]

- Rubrique 4.8

Les notes de bas de page existantes (*) concernant le choc anaphylactique et la dermatite de contact doivent être déplacées dans une nouvelle sous-rubrique intitulée «Description de certains effets indésirables» du tableau des effets indésirables, conformément au modèle QRD.

Une note de bas de page (*) est modifiée pour tenir compte du fait que des chocs anaphylactiques ont été signalés après usage de chlorhexidine.

Un nouveau libellé est ajouté dans le paragraphe relatif à la dermatite de contact afin d'évoquer les cas de dermatite de contact allergique dus au chlorocrésol ou à la chlorhexidine.

[...]

CSO «Affections du système immunitaire»

- Choc anaphylactique¹ (fréquence indéterminée)
- Hypersensibilité[±] (fréquence indéterminée)
- Dermatite de contact² (fréquence indéterminée)

CSO «Affections oculaires»

- Irritation oculaire^{3 2} (fréquence indéterminée)
- Érosion cornéenne, anomalie de l'épithélium/lésion cornéenne, déficience visuelle permanente significative^{4 3} (fréquence indéterminée)

CSO «Affections de la peau et du tissu sous-cutané»

- Réaction au site d'application^{5 4} (fréquence indéterminée)

[...]

1. Rapportés avec la chlorhexidine

~~^{1±} Risque d'allergie généralisée à la chlorhexidine, pouvant entraîner un choc anaphylactique qui pourrait mettre la vie en danger si aucun soin médical immédiat n'était pratiqué. Cette allergie peut se manifester par des difficultés respiratoires, un gonflement du visage, une éruption cutanée~~

grave. Si le patient fait face à une réaction allergique à la chlorhexidine, il doit immédiatement interrompre l'utilisation du produit et consulter un médecin.

~~2. La dermatite de contact à l'hexamidine présente certaines particularités du phénomène d'Arthus, laissant supposer l'implication de mécanismes immunologiques humoraux.~~

~~L'hexamidine est susceptible de provoquer une sensibilisation. Sa fréquence augmente en fonction de la gravité de l'atteinte épidermique. Son aspect clinique diffère généralement d'un eczéma de contact classique: l'éruption cutanée est souvent infiltrée et composée de lésions hémisphériques papuleuses ou papulo-vésiculaires, isolées ou groupées. Plus nombreuses et coalescentes au site d'application de l'antiseptique, ces lésions se dispersent ensuite en éléments isolés. Leur régression est souvent lente.~~

~~Des cas de dermatite de contact probablement dus à la bétaine de cocamidopropyle et au diéthanolamide d'acides gras de coco, deux excipients contenus dans la solution cutanée, ont été rapportés pendant la période post-commercialisation (voir rubrique 4.4).~~

~~Eczéma de contact (risque d'allergie locale à la chlorhexidine, notamment en cas d'utilisation sur une peau lésée, sur des muqueuses ou sur des ulcères de jambes). L'eczéma de contact peut aggraver les lésions surinfectées.~~

~~32. Irritation oculaire: en cas d'exposition accidentelle.~~

~~43. Des cas graves d'érosion cornéenne sévère et de déficience visuelle significative permanente dus à une exposition oculaire involontaire ont été rapportés après la mise sur le marché, ce qui nécessite une transplantation cornéenne chez certains patients (voir rubrique 4.4).~~

~~54. Réactions locales d'intolérance: picotements, démangeaisons, sensation de brûlure cutanée, sécheresse cutanée, rougeurs, notamment en cas d'utilisation répétée.~~

Description de certains effets indésirables

Choc anaphylactique

Risque d'allergie généralisée à la chlorhexidine, pouvant entraîner un choc anaphylactique qui pourrait mettre la vie en danger si aucun soin médical immédiat n'était pratiqué. Cette allergie peut se manifester par des difficultés respiratoires, un gonflement du visage, une éruption cutanée grave.

Si un patient présente une réaction allergique à la chlorhexidine, il doit immédiatement interrompre l'utilisation du produit et consulter un médecin.

Dermatite de contact

Des cas de dermatite de contact allergique dus au chlorocrésol ou à la chlorhexidine ont été rapportés.

Eczéma de contact (risque d'allergie locale à la chlorhexidine, notamment en cas d'utilisation sur une peau lésée, sur des muqueuses ou sur des ulcères de jambes).
L'eczéma de contact peut aggraver les lésions surinfectées.

La dermatite de contact à l'hexamidine présente certaines particularités du phénomène d'Arthus, laissant supposer l'implication de mécanismes immunologiques humoraux. L'hexamidine est susceptible de provoquer une sensibilisation. Sa fréquence augmente en fonction de la gravité de l'atteinte épidermique. Son aspect clinique diffère généralement d'un eczéma de contact classique: l'éruption cutanée est souvent infiltrée et composée de lésions hémisphériques papuleuses ou papulo-vésiculaires, isolées ou groupées. Plus nombreuses et coalescentes au site d'application de

l'antiseptique, ces lésions se dispersent ensuite en éléments isolés. Leur régression est souvent lente.

Des cas de dermatite de contact probablement dus à la bétaine de cocamidopropyle et au diéthanolamide d'acides gras de coco, deux excipients contenus dans la solution cutanée, ont été rapportés après la mise sur le marché (voir rubrique 4.4).

~~Eczéma de contact (risque d'allergie locale à la chlorhexidine, notamment en cas d'utilisation sur une peau lésée, sur des muqueuses ou sur des ulcères de jambes). L'eczéma de contact peut aggraver les lésions surinfectées.~~

[...]

Notice

- Rubrique 2

[...]

Des cas de dermatite de contact (y compris allergique) ont été signalés avec Cyteal en raison de la présence d'hexamidine ou de **chlorhexidine ou de chlorocrésol**, ou de deux excipients contenus dans la solution cutanée.

En raison de sa teneur en chlorhexidine, ce médicament est susceptible de provoquer une réaction allergique grave généralisée qui pourrait survenir dans les quelques minutes suivant l'exposition.

[...]

Annexe III
Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de mars 2025
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	12/05/2025
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	10/07/2025