

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor chloorcresol/chloorhexidine/hexamidine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de uit de literatuur beschikbare gegevens over overgevoeligheid voor chloorcresol, waaronder gegevens over een aantal gevallen waarin een nauw temporeel verband werd waargenomen en met het oog op een plausibel werkingsmechanisme is het PRAC van oordeel dat een causaal verband tussen chloorcresol/chloorhexidine/hexamidine en overgevoeligheidsreacties, waaronder dermatitis, ten minste redelijkerwijs mogelijk moet worden geacht. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die chloorcresol/chloorhexidine/hexamidine bevatten, dienovereenkomstig moet worden gewijzigd.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor chloorcresol/chloorhexidine/hexamidine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) chloorcresol/chloorhexidine/hexamidine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) beveelt aan de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst **onderstreept en vetgedrukt**, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de productkenmerken

Rubriek 4.4

Een waarschuwing dient als volgt te worden gewijzigd:

[...]

Contactdermatitis (waaronder allergische) werd gemeld bij gebruik van hexamidine, **chloorhexidine en chloorcresol**, en bij twee hulpstoffen in de cutane oplossing (zie rubriek 4.8). In geval van ernstige symptomen dient de behandeling met CYTEAL te worden onderbroken en dienen patiënten medisch advies in te winnen voordat ze CYTEAL opnieuw gebruiken.

Dit geneesmiddel kan een ernstige gegeneraliseerde allergische reactie veroorzaken door het chloorhexidinegehalte. Deze reactie kan binnen enkele minuten na blootstelling optreden.

[...]

- Rubriek 4.8

De bestaande voetnoten (*) met betrekking tot anafylactische shock en dermatitis moeten worden verplaatst naar een nieuwe subrubriek 'Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen' onder de tabel met bijwerkingen conform de QRD-template.

Een voetnoot (*) wordt gewijzigd om weer te geven dat melding is gemaakt van anafylactische shock bij chloorhexidine.

In de paragraaf over contactdermatitis wordt een nieuwe formulering toegevoegd om weer te geven dat gevallen van allergische contactdermatitis het gevolg zijn van chloorcresol of chloorhexidine.

[...]

Systeem/orgaanklasse Immuunsysteemaandoeningen

- Anafylactische shock¹ (frequentie niet bekend)
- Overgevoeligheid¹ (frequentie niet bekend)
- Contactdermatitis² (frequentie niet bekend)

Systeem/orgaanklasse Oogaandoeningen

- Oogirritatie^{3 2} (frequentie niet bekend)
- Cornea-erosie, epitheeldefect/hoornvliesletsel, significante permanente visuele stoornis^{4 3} (frequentie niet bekend)

Huid- en onderhuidaandoeningen

- Reactie op de toedieningsplaats^{5 4} (frequentie niet bekend)

[...]

1. Gemeld bij gebruik van chloorhexidine.

~~¹- Risico op gegeneraliseerde allergie voor chloorhexidine, wat kan leiden tot anafylactische shock die levensbedreigend kan zijn als er niet onmiddellijk medische zorg wordt verleend. Hieronder vallen ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht, ernstige huiduitslag. Als de patiënt een~~

allergische reactie op chloorhexidine krijgt, moet hij onmiddellijk stoppen met het gebruik van het middel en passende medische zorg inroepen.

~~2. Contactdermatitis met hexamidine houdt verband met specifieke kenmerken van het verschijnsel van Arthus, wat wijst op de betrokkenheid van humorale immunologische mechanismen.~~

~~Er kan sensibilisatie ontstaan door hexamidine. De frequentie neemt toe met de ernst van de epidermale afwijkingen. Klinisch gezien verschilt de verschijningsvorm meestal van klassiek contacteczeem: er zijn vaak infiltraties in de uitslag die bestaat uit geïsoleerde of in clusters gegroepeerde papuleuze of papulo-vesiculaire hemisferische laesies. Deze zijn talrijker en komen samen op de plaats waar het ontsmettingsmiddel wordt aangebracht en verspreiden zich in geïsoleerde laesies. Deze laesies verdwijnen slechts langzaam.~~

~~Tijdens de periode na het in de handel brengen is melding gemaakt van contactdermatitis die vermoedelijk wordt veroorzaakt door cocamidopropylbetaine en diëthanolamide van kopra-vetzuren, twee hulpstoffen in de oplossing voor cutaan gebruik (zie rubriek 4.4).~~

~~Contacteczeem (mogelijke lokale allergie voor chloorhexidine, vooral bij gebruik op beschadigde huid of slijmmembranen en op beenzweren). Dit kan een sterk geïnfecteerde laesie verergeren.~~

~~32. Oogirritatie: in de context van onbedoelde blootstelling.~~

~~43. Na het in de handel brengen zijn gevallen van ernstige hoornvlieserosie en blijvende aanzienlijke visuele beperking gemeld als gevolg van onbedoelde blootstelling van het oog. Dit heeft ertoe geleid dat sommige patiënten een hoornvliestransplantatie nodig hadden (zie rubriek 4.4).~~

~~54. Lokale reacties op intolerantie: hevige pijn, jeuk, branderig gevoel van de huid, droge huid, roodheid, met name na herhaald gebruik.~~

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Anafylactische shock

Risico op gegeneraliseerde allergie voor chloorhexidine, wat kan leiden tot anafylactische shock die levensbedreigend kan zijn als er niet onmiddellijk medische zorg wordt verleend. Hieronder vallen ademhalingsmoeilijkheden, zwelling van het gezicht, ernstige huiduitslag.

Als een patiënt te maken krijgt met een allergische reactie op chloorhexidine, moet het gebruik van het product onmiddellijk worden stopgezet en moet passende medische zorg worden ingeroepen.

Contactdermatitis

Er zijn gevallen van allergische contactdermatitis gemeld als gevolg van chloorcresol of chloorhexidine.

Contacteczeem (mogelijke lokale allergie voor chloorhexidine, vooral bij gebruik op beschadigde huid of slijmvliezen en op beenzweren). Dit kan een sterk geïnfecteerde laesie verergeren.

Contactdermatitis met hexamidine houdt verband met specifieke kenmerken van het verschijnsel van Arthus, wat wijst op de betrokkenheid van humorale immunologische mechanismen. Er kan sensibilisatie ontstaan door hexamidine. De frequentie neemt toe met de ernst van de epidermale afwijkingen. Klinisch gezien verschilt de verschijningsvorm meestal van klassiek contacteczeem: er zijn vaak infiltraties in de uitslag die bestaat uit geïsoleerde of in clusters gegroepeerde papuleuze of papulo-vesiculaire hemisferische laesies. Deze zijn talrijker en komen samen op de plaats waar het ontsmettingsmiddel wordt aangebracht en verspreiden zich in geïsoleerde laesies. Deze laesies

verdwijnen slechts langzaam.

Na het in de handel brengen is melding gemaakt van contactdermatitis die vermoedelijk wordt veroorzaakt door cocamidopropylbètaïne en diëthanolamide van kopra-vetzuren, twee hulpstoffen in de oplossing voor cutaan gebruik (zie rubriek 4.4).

~~Contacteczeem (mogelijke lokale allergie voor chloorhexidine, vooral bij gebruik op beschadigde huid of slijmmembranen en op beenzweren). Dit kan een sterk geïnfecteerde laesie verergeren.~~

[...]

Bijsluiter

- Rubriek 2

[...]

Contactdermatitis (waaronder allergische reacties) werd gemeld in verband met Cyteal als gevolg van de aanwezigheid van hexamidine, **chloorhexidine of chloorcresol**, of van twee hulpstoffen in de cutane oplossing.

Dit geneesmiddel kan een ernstige gegeneraliseerde allergische reactie veroorzaken als gevolg van het chloorhexidinegehalte. Deze reactie kan binnen enkele minuten na blootstelling optreden.

[...]

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Maart 2025, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	12 mei 2025
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	10 juli 2025