

## **Bilag I**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for  
markedsføringstilladelsen / -tilladelserne**

## Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for østradiol (med undtagelse af creme/balsam/emulsion til påføring i det kvindelige genitalieområde) er de videnskabelige konklusioner som følger:

I lyset af de tilgængelige data om risikoen for overførsel af østradiol til børn og kæledyr, der er rapporteret i litteraturen og i spontane indberetninger, herunder tilfælde med tæt tidsmæssig sammenhæng, positiv dechallenge og/eller rechallenge, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme vurderer PRAC, at utilsigtet overførsel af østradiol til børn og kæledyr kan ske med østradiol i form af spray/gel til transdermal anvendelse. PRAC har konkluderet, at produktinformationen for østradiolholdig spray/gel til transdermal anvendelse bør ændres for at indføre en advarsel til sundhedspersoner og patienter.

## Nærmere redegørelse for begrundelsen bag forskellene med PRAC's anbefaling

CMDh har taget hensyn til, at de relevante bestemmelser i Direktiv 2001/83 og Forordning 726/2004 ikke inkluderer nogen henvisninger til indhold om advarsler og forsigtighedsregler vedrørende lægemidlets indvirkning på dyr i produktresumé, etikettering og indlægsseddel. Det forventes derfor ikke, at oplysninger om risici for dyr ved et lægemiddel til mennesker skal inkluderes i produktinformationen for humane lægemidler.

CMDh var enige om, at information i produktresumé, etikettering og indlægsseddel skal være begrænset til deres formål om at danne grundlaget for information om sikker og effektiv brug af lægemidlet til mennesker. CMDh har derfor revideret de videnskabelige konklusioner og fjernet referencer til kæledyr.

I lyset af de tilgængelige data om risikoen for overførsel af østradiol til børn, der er rapporteret i litteraturen og i spontane indberetninger, herunder tilfælde med tæt tidsmæssig sammenhæng, positiv dechallenge og/eller rechallenge, og i lyset af en plausibel virkningsmekanisme vurderer CMDh, at utilsigtet overførsel af østradiol til børn kan ske med østradiol i form af spray/gel til transdermal anvendelse. CMDh har konkluderet, at produktinformationen for østradiolholdig spray/gel til transdermal anvendelse bør ændres for at indføre en advarsel til sundhedspersoner og patienter. **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen / -tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for østradiol (med undtagelse af creme/balsam/emulsion til påføring i det kvindelige genitalieområde) er CMDh af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder østradiol (med undtagelse af creme/balsam/emulsion til påføring i det kvindelige genitalieområde), forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende østradiol (med undtagelse af creme/balsam/emulsion til påføring i det kvindelige genitalieområde) allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

## **Bilag II**

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

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

## Produktresumé

- Pkt. 4.2

Ordlyden for østradiol i form af spray og gel bør ændres eller tilføjes, som følger:

Patienter bør informeres om, at børn ikke må komme i kontakt med det kropsområde, hvor der er påført østradiol i form af spray eller gel (se pkt. 4.4).

- Pkt. 4.4

En advarsel for østradiol i form af spray og gel bør ændres eller tilføjes, som følger:

### Potentiel overførsel af østradiol til børn

Østradiol i form af spray/gel kan utilsigtet blive overført til børn fra det hudområde, hvor det er blevet påført.

Efter markedsføringen er der rapporteret om thelarche og brystmasser hos præpubertære piger, tidlig pubertet, gynækomasti og brystmasser hos præpubertære drenge efter utilsigtet sekundær eksponering for østradiol i form af spray/gel. I de fleste tilfælde forsvandt tilstanden ved ophør af eksponering for østradiol.

### Patienter bør instrueres om:

- at de ikke må lade andre, især børn, komme i kontakt med det behandlede hudområde, og at de om nødvendigt skal tildække påføringsstedet med tøj. I tilfælde af kontakt skal barnets hud vaskes med vand og sæbe så hurtigt som muligt.
- at de skal kontakte lægen i tilfælde af tegn og symptomer (brystudvikling eller andre kønslige forandringer) hos et barn, som kan være blevet utilsigtet eksponeret for østradiol i form af spray/gel.

## Indlægsseddel

- Afsnit 2

### Børn

Østradiol i form af spray/gel kan blive utilsigtet overført til andre personer fra huden. Lad ikke andre, især børn, komme i kontakt med det behandlede hudområde, og tildæk om nødvendigt området, når sprayen/gelen er tørret. Hvis et barn kommer i kontakt med det hudområde, hvor sprayen/gelen er blevet påført, skal barnets hud vaskes med vand og sæbe så hurtigt som muligt. Overførsel af østradiol kan medføre uventede tegn på pubertet hos mindre børn (for eksempel brystudvikling). I de fleste tilfælde forsvinder symptomerne, når børnene ikke længere bliver udsat for østradiol i form af spray/gel.

Kontakt lægen, hvis du bemærker tegn og symptomer (brystudvikling eller andre kønslige forandringer) på, at et barn er blevet utilsigtet udsat for østradiol i form af spray/gel.

- Afsnit 3

Lad ikke andre personer røre ved det hudområde, hvor sprayen/gelen er blevet påført, før sprayen/gelen er tørret, og tildæk om nødvendigt området med tøj.

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

### Tidsplan for implementering af denne indstilling

|                                                                                                                         |                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Vedtagelse af CMDh's indstilling:                                                                                       | CMDh-møde maj 2022 |
| Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:                          | 6. juni 2022       |
| Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning): | 5. august 2022     |