

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation/des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSUR concernant l'estradiol (sauf crème/pommade/émulsion pour application au niveau des parties génitales féminines), les conclusions scientifiques sont les suivantes:

Au vu des données disponibles sur le risque de transfert d'estradiol aux enfants et aux animaux domestiques issues de la littérature, des rapports de cas spontanés incluant dans certains cas une relation temporelle étroite, un dé-challenge et/ou un re-challenge positif et au vu d'un mécanisme d'action plausible, le PRAC considère que le transfert involontaire d'estradiol aux enfants et aux animaux domestiques peut se produire avec le spray/gel contenant de l'estradiol administré par voie transdermique. Le PRAC a conclu que l'information sur le produit du spray/gel contenant de l'estradiol à usage transdermique devrait être modifiée afin d'inclure un avertissement pour les professionnels de la santé et les patients.

Explication détaillée des motifs des différences avec la recommandation du PRAC

Le CMDh a pris en considération le fait que les dispositions pertinentes de la directive 2001/83 et du règlement 726/2004 n'incluent aucune référence pour le contenu du RCP, de l'étiquetage et de la notice aux préoccupations/avertissements dans le contexte de l'impact d'un médicament sur les animaux. En tant que tel, il n'est pas prévu que les informations sur les risques pour les animaux d'un médicament à usage humain soient incluses dans les informations sur le produit des médicaments à usage humain.

Le CMDh a convenu que les informations contenues dans le RCP, l'étiquetage et la notice doivent être limitées à leur objectif d'être la base des informations sur la manière d'utiliser le médicament de manière sûre et efficace chez l'homme. Le CMDh a donc révisé les conclusions scientifiques pour supprimer la référence aux animaux de compagnie.

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

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'estradiol (sauf crème/pommade/émulsion pour application au niveau des parties génitales féminines), le CMDh estime que le rapport-bénéfice risque du/des médicament(s) contenant de l'estradiol (sauf crème/pommade/émulsion pour application au niveau des parties génitales féminines) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur le PSUR, doit/doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de l'estradiol (sauf crème/pommade/émulsion pour application au niveau des parties génitales féminines) sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de futures procédures d'autorisation dans l'UE, le CMDh recommande que les États membres concernés et les demandeurs/titulaires d'autorisation de mise sur le marché prennent dûment en considération la présente position du CMDh.

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 4.2

Le libellé doit être modifié ou ajouté pour les sprays et les gels d'estradiol comme suit :

Les patients doivent être informés que les enfants ne doivent pas être au contact avec la zone du corps sur laquelle le spray/gel d'estradiol a été pulvérisé/appliqué (voir rubrique 4.4).

- Rubrique 4.4

Un avertissement doit être modifié ou ajouté pour les sprays et les gels d'estradiol comme suit :

Transfert potentiel d'estradiol aux enfants

L'estradiol en spray/gel peut être transféré accidentellement aux enfants à partir de la zone cutanée où il a été pulvérisé/appliqué.

Des cas de développement de la poitrine et de masses mammaires chez des femmes prépubères, de puberté précoce, de gynécomastie et de masses mammaires chez des hommes prépubères après une exposition secondaire involontaire à l'estradiol en spray/gel ont été signalés après la commercialisation. Dans la plupart des cas, l'affection s'est résorbée avec la suppression de l'exposition à l'estradiol.

Les patients doivent être informés :

- **de ne pas laisser d'autres personnes, en particulier les enfants, être au contact avec la zone cutanée exposée et de couvrir le site d'application avec des vêtements si nécessaire. En cas de contact, la peau de l'enfant doit être lavée à l'eau et au savon dès que possible.**
- **de consulter un médecin en cas de signes et de symptômes (développement des seins ou autres changements sexuels) chez un enfant qui pourrait avoir été exposé accidentellement à l'estradiol en spray/gel.**

Notice

- Rubrique 2

Enfants

Le spray/gel d'estradiol peut être transféré accidentellement à partir de la peau à d'autres personnes. Ne laissez pas d'autres personnes, en particulier les enfants, être en contact avec votre zone cutanée exposée et couvrez la zone, si nécessaire, après que le spray/gel ait séché. Si un enfant entre en contact avec la zone cutanée où l'estradiol a été pulvérisé/appliqué, lavez sa peau à l'eau et au savon dès que possible. En raison du transfert d'estradiol, les jeunes enfants peuvent présenter des signes de puberté inattendus

(par exemple le développement des seins). Dans la plupart des cas, les symptômes disparaissent lorsque les enfants ne sont plus exposés au spray/gel d'estradiol.

Contactez votre professionnel de santé si vous observez des signes et symptômes (développement des seins ou autres changements sexuels) chez un enfant qui a pu être exposé accidentellement à l'estradiol en spray/gel.

- Rubrique 3

Ne laissez pas d'autres personnes toucher la zone cutanée où le spray/gel a été pulvérisé/appliqué jusqu'à ce que le spray/gel ait séché et couvrez-vous avec des vêtements si nécessaire.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh :	Mai 2022 Réunion du CMDh
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes :	6 juin 2022
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):	5 août 2022