

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za estradiol (osim kreme/balzama/emulzije za primjenu na genitalnom području u žena), znanstveni zaključci su sljedeći:

S obzirom na dostupne podatke o riziku od prijenosa estradiola na djecu i kućne ljubimce prikupljene iz literature i spontanijh prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost s primjenom lijeka, pozitivan *de-challenge* i/ili *re-challenge*, te s obzirom na mogući mehanizam djelovanja, PRAC smatra da kod primjene estradiola u obliku transdermalnog spreja/gela može doći do nehotičnog prijenosa estradiola na djecu i kućne ljubimce. PRAC je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za transdermalni sprej/gel koji sadrži estradiol kako bi se uvrstilo upozorenje za zdravstvene radnike i bolesnice.

Detaljno objašnjenje razloga za odstupanja od preporuka PRAC-a

CMDh je uzeo u obzir da relevantne odredbe Direktive 2001/83 i Uredbe broj 726/2004 ne uključuju nikakve reference o sadržaju sažetka opisa svojstava lijeka, označivanja i upute o lijeku vezano za zabrinutosti/upozorenja o utjecaju lijeka na životinje. Stoga se ne očekuje da informacije o rizicima za životinje, nastalim kao posljedica primjene lijeka u ljudi, budu uključene u informacije o lijeku za ljudsku uporabu.

CMDh smatra da informacije sadržane u sažetku opisa svojstava lijeka, označivanju i uputi o lijeku moraju biti ograničene na svoju namjenu da predstavljaju osnovni izvor podataka o sigurnoj i učinkovitoj primjeni lijeka u ljudi. CMDh je stoga revidirao znanstvene zaključke kako bi uklonio referiranje na kućne ljubimce.

S obzirom na dostupne podatke o riziku od prijenosa estradiola na djecu prikupljene iz literature i spontanijh prijava, uključujući u nekim slučajevima blisku vremensku povezanost s primjenom lijeka, pozitivan *de-challenge* i/ili *re-challenge*, te s obzirom na mogući mehanizam djelovanja, CMDh smatra da kod primjene estradiola u obliku transdermalnog spreja/gela može doći do nehotičnog prijenosa estradiola na djecu. CMDh je zaključio da je u skladu s time potrebno izmijeniti informacije o lijeku za transdermalni sprej/gel koji sadrži estradiol kako bi se uvrstilo upozorenje za zdravstvene radnike i bolesnice.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za estradiol (osim kreme/balzama/emulzije za primjenu na genitalnom području u žena), CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) estradiol (osim kreme/balzama/emulzije za primjenu na genitalnom području u žena) nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže estradiol (osim kreme/balzama/emulzije za primjenu na genitalnom području u žena) trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.2

Potrebno je izmijeniti ili dodati tekst za estradiol u spreju i estradiol u gelu, kako slijedi:

Bolesnice treba upozoriti da djeca ne smiju doći u doticaj s područjem tijela na koje je estradiol u spreju/gelu primijenjen/nanesen (vidjeti dio 4.4).

- Dio 4.4

Potrebno je izmijeniti ili dodati upozorenje za estradiol u spreju i estradiol u gelu, kako slijedi:

Mogući prijenos estradiola na djecu

Estradiol u spreju/gelu se s područja kože na koje je primijenjen/nanesen može nehotično prenijeti na djecu.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su pupanje dojki i nakupine u dojkama djevojčica u pretpubertetu, preuranjeni pubertet, ginekomastija i nakupine u dojkama dječaka u pretpubertetu nakon nehotične sekundarne izloženosti estradiolu u spreju/gelu. U većini se slučajeva to stanje povuklo nakon prestanka izlaganja estradiolu.

Bolesnice treba uputiti:

- **da ne dopuste da druge osobe, osobito djeca, dođu u doticaj s izloženim područjem kože te da po potrebi prekriju mjesto primjene odjećom. Ako dijete dođe u doticaj s lijekom, djetetova se koža mora što prije oprati sapunom i vodom.**
- **da se obrate liječniku u slučaju pojave znakova i simptoma (razvoj dojki ili druge spolne promjene) u djeteta koje je moglo slučajno biti izloženo estradiolu u spreju/gelu**

Uputa o lijeku

- Dio 2.

Djeca

Estradiol u spreju/gelu može se nehotično prenijeti s kože na druge osobe. Nemojte dopustiti da druge osobe, osobito djeca, dođu u doticaj s izloženim područjem kože te po potrebi prekriju to područje nakon što se sprej/gel osuši. Ako dijete dođe u doticaj s područjem kože na koje je estradiol primijenjen/nanesen, operite djetetovu kožu sapunom i vodom što je prije moguće. Zbog prijenosa estradiola kod male se djece mogu javiti neočekivani znakovi puberteta (npr. pupanje dojki). U većini slučajeva ti će se simptomi povući nakon što djeca više ne budu izložena estradiolu u spreju/gelu.

Obratite se svom zdravstvenom radniku ako primijetite bilo kakve znakove ili simptome (razvoj dojki ili druge spolne promjene) u djeteta koje je moglo slučajno biti izloženo estradiolu u spreju/gelu.

- Dio 3.

Nemojte dopustiti da druge osobe dodiruju područje kože na koje je sprej/gel primijenjen/nanesen sve dok se sprej/gel ne osuši te po potrebi prekrijte to područje odjećom.

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Ponovno usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u svibnju 2022.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	6. lipnja 2022.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	5. kolovoza 2022.