

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni
all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per l'estradiolo (eccetto crema/balsamo/emulsione per applicazione nell'area genitale femminile), le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

Alla luce dei dati disponibili sul rischio di trasferimento di estradiolo a bambini e animali domestici riportati in letteratura, segnalazioni spontanee comprendenti in alcuni casi una stretta relazione temporale, un positivo de-challenge e/o re-challenge e in vista di un plausibile meccanismo d'azione, il PRAC ritiene che con l'estradiolo spray/gel per uso transdermico possa verificarsi un trasferimento non intenzionale di estradiolo a bambini e animali domestici. Il PRAC ha concluso che le informazioni sul prodotto dello spray/gel contenente estradiolo per uso transdermico devono essere modificate per includere un'avvertenza per gli operatori sanitari e i pazienti.

Spiegazione dettagliata delle motivazioni per le differenze rispetto alla raccomandazione del PRAC

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) ha preso in considerazione che le disposizioni rilevanti della Direttiva 2001/83 e del Regolamento 726/2004 non includono, per il contenuto del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Summary of Product Characteristic, SmPC), etichettatura e foglietto illustrativo, alcun riferimento riguardante problemi/avvertenze riguardanti l'impatto del medicinale sugli animali. Pertanto, non è previsto che le informazioni sui rischi del medicinale sugli animali vengano incluse nelle Informazioni sul Prodotto del medicinale per uso umano.

Il CMDh ha stabilito che le informazioni nel SmPC, etichettatura e foglietto illustrativo devono essere limitate allo scopo di rappresentare le basi dell'informazione su come usare il medicinale sugli umani in modo sicuro e con efficacia. Il CMDh ha quindi revisionato le conclusioni scientifiche per rimuovere il riferimento agli animali domestici.

Alla luce dei dati disponibili sul rischio di trasferimento di estradiolo a bambini riportati in letteratura, segnalazioni spontanee comprendenti in alcuni casi una stretta relazione temporale, un positivo de-challenge e/o re-challenge e in vista di un plausibile meccanismo d'azione, il CMDh ritiene che con l'estradiolo spray/gel per uso transdermico possa verificarsi un trasferimento non intenzionale di estradiolo a bambini. Il CMDh ha concluso che le informazioni sul prodotto dello spray/gel contenente estradiolo per uso transdermico devono essere modificate per includere un'avvertenza per gli operatori sanitari e i pazienti.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su estradiolo (eccetto crema/balsamo/emulsione per applicazione nell'area genitale femminile) il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti estradiolo (eccetto crema/balsamo/emulsione per applicazione nell'area genitale femminile) sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti estradiolo (eccetto crema/balsamo/emulsione per applicazione nell'area genitale femminile) fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni sul medicinale dei medicinali autorizzati a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.2

Il testo deve essere modificato o aggiunto per estradiolo spray ed estradiolo gel come segue:

I pazienti devono essere informati che i bambini non devono entrare in contatto con l'area del corpo su cui è stato spruzzato/applicato estradiolo spray/gel (vedere paragrafo 4.4).

- Paragrafo 4.4

L'avvertenza deve essere modificata o aggiunta per estradiolo spray ed estradiolo gel come segue:

Potenziale trasferimento di estradiolo a bambini

Lo spray/gel di estradiolo può essere trasferito accidentalmente a bambini dall'area della pelle su cui è stato spruzzato/applicato.

Sono state riportate segnalazioni post-marketing di gemmazione mammaria e masse mammarie in donne in età prepuberale, pubertà precoce, ginecomastia e masse mammarie in uomini in età prepuberale a seguito di esposizione secondaria non intenzionale a estradiolo spray/gel. Nella maggior parte dei casi, la condizione si è risolta con la rimozione dell'esposizione all'estradiolo.

I pazienti devono essere istruiti su:

- non permettere ad altri, soprattutto ai bambini, di entrare in contatto con la zona della pelle esposta e, se necessario, coprire il sito di applicazione con indumenti. In caso di contatto, la pelle del bambino deve essere lavata il prima possibile con acqua e sapone.

- consultare il medico in caso di segni e sintomi (sviluppo del seno o altri cambiamenti sessuali) in un bambino che potrebbe essere stato esposto accidentalmente a spray/gel di estradiolo.

Foglio illustrativo

- Paragrafo 2

Bambini

Lo spray/gel di estradiolo può essere trasferito accidentalmente dalla pelle ad altre persone. Non permettere ad altri, in particolare ai bambini, di entrare in contatto con l'area esposta della tua pelle e coprire l'area, se necessario, dopo che lo spray/gel si è asciugato. Se un bambino entra in contatto con l'area della pelle su cui è stato spruzzato/applicato l'estradiolo, lavare la pelle del bambino con acqua e sapone il prima possibile. A causa del trasferimento di estradiolo, i bambini piccoli possono mostrare segni di pubertà non previsti (ad esempio il germogliamento del seno). Nella maggior parte dei casi i sintomi scompaiono quando i bambini non sono più esposti allo spray/gel di estradiolo.

Contatta il medico se vedi segni e sintomi (sviluppo del seno o altri cambiamenti sessuali) in un bambino che potrebbe essere stato esposto accidentalmente a spray/gel di estradiolo.

- **Paragrafo 3**

Non consentire ad altre persone di toccare l'area della pelle in cui è stato spruzzato/applicato lo spray/gel fino a quando lo spray/gel non si è asciugato e se necessario coprire con indumenti.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di Maggio 2022
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	06/06/2022
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	05/08/2022