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 oestradiol (met uitzondering van crème/balsem/emulsie voor toediening in het vrouwelijk genitaal gebied), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over het risico van oestradioloverdracht op kinderen en huisdieren uit de literatuur, spontane meldingen met in sommige gevallen een nauwe tijdsrelatie, een positieve de-challenge en/of re-challenge en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is het PRAC van mening dat onbedoelde oestradioloverdracht op kinderen en huisdieren kan optreden met oestradiolspray/-gel voor transdermaal gebruik. Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van oestradiolbevattende spray/gel voor transdermaal gebruik moet worden gewijzigd om er een waarschuwing voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg en patiënten in op te nemen.

Gedetailleerde uitleg van de redenen voor de verschillen met de PRAC-aanbeveling

De CMD(h) heeft in aanmerking genomen dat de relevante bepalingen van Richtlijn 2001/83 en Verordening 726/2004 geen verwijzingen bevatten naar de inhoud van de SPC, de etikettering en de bijsluiter met betrekking tot bedenkingen/waarschuwingen in verband met de effecten van een geneesmiddel op dieren. Als zodanig wordt niet verwacht dat de informatie over de risico's voor dieren van een geneesmiddel voor menselijk gebruik wordt opgenomen in de productinformatie van geneesmiddelen voor menselijk gebruik.
De CMD(h) is overeengekomen dat de informatie in de SPC, de etikettering en de bijsluiter beperkt moet blijven tot het doel ervan, namelijk de basis te vormen voor informatie over hoe het geneesmiddel veilig en doeltreffend bij de mens kan worden gebruikt. De CMD(h) heeft daarom de wetenschappelijke conclusies herzien door de verwijzing naar huisdieren te schrappen.

Gezien de beschikbare gegevens over het risico van oestradioloverdracht op kinderen uit de literatuur, spontane meldingen met in sommige gevallen een nauwe tijdsrelatie, een positieve de-challenge en/of re-challenge en gezien een plausibel werkingsmechanisme, is de CMD(h) van mening dat onbedoelde estradioloverdracht op kinderen kan optreden met oestradiolspray/-gel voor transdermaal gebruik. De CMD(h) heeft geconcludeerd dat de productinformatie van oestradiol-bevattende spray/gel voor transdermaal gebruik moet worden gewijzigd om er een waarschuwing voor beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg en patiënten in op te nemen.

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 oestradiol (met uitzondering van crème/balsem/emulsie voor toediening in het vrouwelijk genitaal gebied) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die oestradiol (met uitzondering van crème/balsem/emulsie voor toediening in het vrouwelijk genitaal gebied) bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die oestradiol (met uitzondering van crème/balsem/emulsie voor toediening in het vrouwelijk genitaal gebied) bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

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 4.2

De bewoording voor oestradiolsprays en oestradiolgels moet als volgt worden gewijzigd of toegevoegd:

Patiënten moeten worden geïnformeerd dat kinderen niet in contact mogen komen met het lichaamsdeel waar oestradiolspray/-gel op is gespoten/aangebracht (zie rubriek 4.4).

- Rubriek 4.4

Voor oestradiolsprays en oestradiolgels moet een waarschuwing als volgt worden gewijzigd of toegevoegd:

Mogelijke overdracht van oestradiol op kinderen

Oestradiolspray/-gel kan per ongeluk worden overgedragen op kinderen vanaf het gedeelte van de huid waarop het is gesprayd/aangebracht.

Na het in de handel brengen zijn er meldingen gerapporteerd van borstontluiking en borstmassa's bij prepuberale vrouwen, vroegrijpe puberteit, gynaecomastie en borstmassa's bij prepuberale mannen na onbedoelde secundaire blootstelling aan oestradiolspray/-gel. In de meeste gevallen verdween de aandoening na het wegnemen van de blootstelling aan oestradiol.

De patiënten moeten worden geïnstrueerd:

- **anderen, vooral kinderen, niet in contact te laten komen met het blootgestelde deel van de huid en de plaats van aanbrengen zo nodig met kleding te bedekken. In geval van contact moet de huid van het kind zo spoedig mogelijk met water en zeep worden gewassen.**
- **een arts te raadplegen in geval van tekenen en symptomen (borstontwikkeling of andere seksuele veranderingen) bij een kind dat per ongeluk aan oestradiolspray/-gel kan zijn blootgesteld.**

Bijsluiter

- Rubriek 2

Kinderen

Oestradiolspray/-gel kan per ongeluk van de huid op andere mensen worden overgedragen. Laat anderen, vooral kinderen, niet in contact komen met het blootgestelde deel van uw huid en bedek het gebied, indien nodig, nadat de spray/gel is opgedroogd. Als een kind in contact komt met het huidoppervlak waar oestradiol op is gesprayd/aangebracht, was de huid van het kind dan zo snel mogelijk met water en zeep. Als gevolg van de overdracht van oestradiol kunnen jonge kinderen tekenen van puberteit vertonen die niet worden verwacht (bijvoorbeeld het ontluiken van de borsten). In de meeste gevallen zullen de verschijnselen verdwijnen wanneer kinderen niet meer worden blootgesteld aan oestradiolspray/-gel.

Neem contact op met uw zorgverlener als u tekenen en symptomen (borstontwikkeling of andere seksuele veranderingen) ziet bij een kind dat mogelijk per ongeluk is blootgesteld aan oestradiolspray/-gel.

- Rubriek 3

Laat andere mensen het huidgebied waar de spray/gel is gespoten/aangebracht niet aanraken totdat de spray/gel is opgedroogd en bedek het met kleding indien nodig.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Hervaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	Mei 2022, bijeenkomst van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	06/06/2022
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	05/08/2022