

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących estradiolu (z wyjątkiem kremu, balsamu i emulsji do stosowania w obrębie żeńskich narządów płciowych) wnioski naukowe są następujące:

W świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka przeniesienia estradiolu na dzieci i zwierzęta domowe, pochodzących z literatury, raportów spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach o bliskim związku czasowym, pozytywnych reakcji po odstawieniu i (lub) ponownym wdrożeniu leczenia oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, komitet PRAC uważa, że niezamierzone przeniesienie estradiolu na dzieci i zwierzęta domowe może nastąpić podczas stosowania estradiolu w postaci aerozolu lub żelu do stosowania przezskórnego. Komitet PRAC uznał, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających estradiol w postaci aerozolu lub żelu do stosowania przezskórnego należy zmienić tak, aby zawierały ostrzeżenie dla pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów.

.

Szczegółowe objaśnienie podstaw różnic w odniesieniu do zaleceń komitetu PRAC

Grupa CMDh wzięła pod uwagę odpowiednie przepisy Dyrektywy 2001/83 oraz Rozporządzenia 726/2004, w świetle których w ChPL, oznakowaniu opakowań i Ulotce dla pacjenta nie należy zamieszczać odniesień do wątpliwości (ostrzeżeń) dotyczących wpływu produktu leczniczego na zwierzęta. Wobec tego w drukach informacyjnych produktu leczniczego przeznaczonego do stosowania u ludzi nie oczekuje się uzupełnienia informacji dotyczących ryzyka dla zwierząt.

Grupa CMDh uzgodniła, że informacje w ChPL, oznakowaniu opakowań i Ulotce dla pacjenta należy ograniczyć do tych związanych ze sposobem bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego u ludzi. Dlatego grupa CMDh zmieniła wnioski naukowe, usuwając odniesienie do zwierząt domowych.

W świetle dostępnych danych dotyczących ryzyka przeniesienia estradiolu na dzieci, pochodzących z literatury, raportów spontanicznych, w tym w niektórych przypadkach o bliskim związku czasowym, pozytywnych reakcji po odstawieniu i (lub) ponownym wdrożeniu leczenia oraz w świetle prawdopodobnego mechanizmu działania, grupa CMDh uważa, że niezamierzone przeniesienie estradiolu na dzieci może nastąpić podczas stosowania estradiolu w postaci aerozolu lub żelu do stosowania przezskórnego. Grupa CMDh uznała, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających estradiol w postaci aerozolu lub żelu do stosowania przezskórnego należy zmienić tak, aby zawierały ostrzeżenie dla pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących estradiolu (z wyjątkiem kremu, balsamu i emulsji do stosowania w obrębie żeńskich narządów płciowych) grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) estradiol (z wyjątkiem kremu, balsamu i emulsji do stosowania w obszarze żeńskich narządów płciowych) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające estradiol (z wyjątkiem kremu, balsamu i emulsji do stosowania w obrębie żeńskich narządów płciowych) są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.2

Należy poprawić lub dodać następujące sformułowanie dla estradiolu w postaci aerozolu i estradiolu w postaci żelu:

Należy poinformować pacjentki, że dzieci nie powinny mieć kontaktu z powierzchnią ciała, na którą rozpylono (naniesiono) estradiol w postaci aerozolu lub żelu (patrz punkt 4.4).

- Punkt 4.4

Należy poprawić lub dodać ostrzeżenie dotyczące estradiolu w postaci aerozolu i estradiolu w postaci żelu w następujący sposób:

Możliwe przeniesienie estradiolu na dzieci

Estradiol w postaci aerozolu lub żelu może być przypadkowo przeniesiony na dzieci z powierzchni skóry, na którą został rozpylony (naniesiony).

Po wprowadzeniu produktu do obrotu notowano przypadki pączkowania piersi i guzków piersi u dziewczynek przed okresem dojrzewania płciowego, przypadki przedwczesnego dojrzewania płciowego, ginekomastii i guzków piersi u chłopców przed okresem dojrzewania płciowego, następujące w wyniku niezamierzonego wtórnego narażenia na estradiol w postaci aerozolu lub żelu. W większości przypadków stan ten ustępował po ustaniu narażenia na działanie estradiolu.

Należy poinformować pacjentki, aby:

- **nie dopuszczać do kontaktu innych osób, zwłaszcza dzieci, z odsłoniętym obszarem skóry i w razie potrzeby przykrywać miejsce aplikacji leku odzieżą. W razie kontaktu należy jak najszybciej umyć skórę dziecka wodą z mydłem.**
- **skonsultować się z lekarzem, jeśli wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy (rozwój piersi lub inne zmiany płciowe) u dziecka, które mogło zostać przypadkowo narażone na działanie estradiolu w postaci aerozolu lub żelu.**

Ulotka dla pacjenta

- Punkt 2

Dzieci

Estradiol w postaci aerozolu lub żelu może zostać przypadkowo przeniesiony ze skóry pacjenta na inne osoby. Nie należy dopuszczać do kontaktu innych osób, zwłaszcza dzieci, z odsłoniętym obszarem skóry pacjenta i w razie potrzeby przykryć to miejsce po wyschnięciu aerozolu (żelu). Jeśli dziecko wejdzie w kontakt z obszarem skóry, na który rozpylono (naniesiono) estradiol, należy jak najszybciej umyć skórę dziecka wodą z mydłem. Ze względu na przeniesienie estradiolu, małe dzieci mogą wykazywać nieoczekiwane objawy dojrzewania płciowego (np. pączkowanie piersi). W większości przypadków objawy te ustępują, gdy dziecko nie jest już narażone na działanie estradiolu w postaci aerozolu lub żelu.

Jeśli u dziecka, które mogło być przypadkowo narażone na działanie estradiolu w postaci aerozolu lub żelu zaobserwuje się jakiegokolwiek oznaki lub objawy dojrzewania (rozwój piersi lub inne zmiany płciowe), należy skontaktować się z lekarzem.

- Punkt 3

Nie pozwalać innym osobom dotykać obszaru skóry, na który został rozpylony (naniesiony) spray lub żel, dopóki nie wyschnie i w razie potrzeby przykryć ubraniem.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Ponowne przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w maju 2022 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	06. czerwca 2022 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	05. sierpnia 2022 r.