

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR; PSURs) pre estradiol (okrem krému/balzamu/emulzie na aplikáciu v oblasti ženských pohlavných orgánov) sú vedecké závery nasledovné:

Vzhľadom na dostupné údaje o riziku prenosu estradiolu na deti a domáce zvieratá hlásené v literatúre, spontánne hlásenia zahŕňajúce v niektorých prípadoch úzku časovú súvislosť, pozitívny de-challenge (odznenie [nežiaducej reakcie po vysadení lieku](#)) a/alebo re-challenge ([znovuobjavenie sa nežiaducej reakcie po opätovnom nasadení lieku](#)) a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku sa Výbor PRAC domnieva, že pri použití spreja/gélu s obsahom estradiolu na transdermálne použitie môže dôjsť k neúmyselnému prenosu estradiolu na deti a domáce zvieratá. Výbor PRAC dospel k záveru, že informácie o liekoch s obsahom estradiolu v liekovej forme sprej/gél na transdermálne použitie majú byť zmenené a doplnené tak, aby obsahovali upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov.

Podrobné vysvetlenie dôvodov rozdielov vzhľadom na odporúčanie výboru PRAC

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) vzala do úvahy relevantné ustanovenia smernice 2001/83 a nariadenia 726/2004 o nezahŕňaní žiadnych odkazov v kontexte vplyvu lieku na zvieratá, v rámci opatrení a upozornení v SPC, obaloch a písomnej informácii pre používateľa. Vzhľadom na tieto ustanovenia sa neočakáva, že budú informácie o rizikách humánneho lieku pre zvieratá zahrnuté do informácií o lieku určeného na použitie u ľudí.

CMDh súhlasí s tým, aby sa informácie v SPC, obaloch a písomnej informácii pre používateľa obmedzili na svoj účel poskytovať informácie o bezpečnom a účinnom používaní lieku u ľudí. CMDh preto upravilo vedecké závery, a to odstránením informácii týkajúcich sa domácich zvierat.

Vzhľadom na dostupné údaje o riziku prenosu estradiolu na deti hlásené v literatúre, spontánne hlásenia zahŕňajúce v niektorých prípadoch úzku časovú súvislosť, pozitívny de-challenge (odznenie nežiaducej reakcie po vysadení lieku) a/alebo re-challenge (znovuobjavenie sa nežiaducej reakcie po opätovnom nasadení lieku) a vzhľadom na pravdepodobný mechanizmus účinku sa CMDh domnieva, že pri použití spreja/gélu s obsahom estradiolu na transdermálne použitie môže dôjsť k neúmyselnému prenosu estradiolu na deti. Skupina CMDh dospela k záveru, že informácie o lieku liekov s obsahom estradiolu v liekovej forme sprej/gél na transdermálne použitie majú byť zmenené a doplnené tak, aby obsahovali upozornenie pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre estradiol (okrem krému/balzamu/emulzie na aplikáciu v oblasti ženských pohlavných orgánov) je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) estradiol (okrem krému/balzamu/emulzie na aplikáciu v oblasti ženských pohlavných orgánov) je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toho stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce estradiol (okrem krému/balzamu/emulzie na aplikáciu v oblasti ženských pohlavných orgánov), ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text prečiarknutý)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.2

Znenie má byť zmenené alebo doplnené pre spreje a gély s obsahom estradiolu nasledovne:

Pacientky majú byť informované, že deti nesmú prísť do kontaktu s oblasťou tela, na ktorú bol nastriekaný/aplikovaný sprej/gél s obsahom estradiolu (pozri časť 4.4).

- Časť 4.4

Upozornenie má byť zmenené alebo doplnené pre spreje a gély s obsahom estradiolu nasledovne:

Potenciálny prenos estradiolu na deti

Sprej/gél s obsahom estradiolu sa môže náhodne preniesť na deti z oblasti kože, na ktorú bol nastriekaný/aplikovaný.

Po uvedení lieku na trh boli zaznamenané hlásenia o pučaní prsníkov a zväčšovaní prsných žliaz v prsníkoch u predpubertálnych žien, predčasnej puberty, gynekomastii a zväčšovaní prsných žliaz v prsníkoch u predpubertálnych mužov po neúmyselnej sekundárnej expozícii spreju/gélu s obsahom estradiolu. Vo väčšine prípadov sa stav vyriešil odstránením expozície estradiolu.

Pacientky treba poučiť:

- nedovoliť ostatným, najmä deťom, prísť do kontaktu s exponovanou oblasťou kože a v prípade potreby zakryť miesto aplikácie odevom. V prípade kontaktu je potrebné kožu dieťaťa čo najskôr umyť mydlom a vodou.

- poradiť sa s lekárom v prípade prejavov a symptómov (vývoj prsníkov alebo iné sexuálne zmeny) u dieťaťa, ktoré mohlo byť náhodne vystavené spreju/gélu s obsahom estradiolu.

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2

Deti

Sprej/gél s obsahom estradiolu sa môže náhodne preniesť z kože na iných ľudí. Nedovoľte ostatným, najmä deťom, aby sa dostali do kontaktu s exponovanou oblasťou vašej kože a po zaschnutí spreja/gélu oblasť v prípade potreby zakryte. Ak sa dieťa dostane do kontaktu s oblasťou kože, na ktorú bol nastriekaný/aplikovaný estradiol, čo najskôr umyte kožu dieťaťa mydlom a vodou. V dôsledku prenosu estradiolu môžu malé deti vykazovať známky puberty, ktoré sa neočakávajú (napríklad pučanie prsníkov). Vo väčšine prípadov príznaky vymiznú, keď deti už nie sú vystavené spreju/gélu s obsahom estradiolu.

Spojte sa so svojím lekárom, ak spozorujete akékoľvek prejavy a príznaky (vývoj prsníkov alebo iné sexuálne zmeny) u dieťaťa, ktoré mohlo byť náhodne vystavené spreju/gélu s obsahom estradiolu.

- Časť 3

**Nedovoľte iným ľuďom, aby sa dotýkali oblasti kože, na ktorú bol sprej/gél
nastriekany/aplikovaný, kým sprej/gél nezaschne, a ak je to potrebné, prikryte ho oblečením.**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Opätovné prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh v máji 2022
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	6. júna 2022
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	5. augusta 2022