

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för estradiol (undantaget kräm/balsam/emulsion för applicering i genitalområdet hos kvinnor) dras följande vetenskapliga slutsatser:

Med tanke på tillgängliga data om den risk för överföring av estradiol till barn och husdjur som beskrivits i litteraturen, spontanrapporter med i vissa fall ett nära tidsmässigt samband, positiv dechallenge och/eller rechallenge, och med tanke på en sannolik verkningsmekanism, anser PRAC att oavsiktlig överföring av estradiol till barn och husdjur är möjlig vid användning av spray eller gel för transdermalt bruk. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för estradiolinnehållande spray/gel för transdermalt bruk ska ändras och varningar avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal respektive patienter läggs till.

Redogörelse för skälen till meningsskiljaktighet rörande PRAC-rekommendationen

CMDh tog hänsyn till att relevanta bestämmelser i direktiv 2001/83 och förordning 726/2004 inte innehåller några hänvisningar för innehållet i produktresumén, märkning och bipacksedel till problem/varningar i samband med påverkan av ett läkemedel på djur. Som sådan förväntas det inte att information om risker för djur med ett humanläkemedel ingår i produktinformationen för humanläkemedel.

CMDh enades om att informationen i produktresumén, märkningen och bipacksedeln bör begränsas till deras syfte att utgöra grunden för information om hur läkemedlet används säkert och effektivt på människor. CMDh har därför reviderat de vetenskapliga slutsatserna för att ta bort hänvisningen till husdjur.

Med tanke på tillgängliga data om den risk för överföring av estradiol till barn som beskrivits i litteraturen, spontanrapporter med i vissa fall ett nära tidsmässigt samband, positiv dechallenge och/eller rechallenge, och med tanke på en sannolik verkningsmekanism, anser PRAC att oavsiktlig överföring av estradiol till barn är möjlig vid användning av spray eller gel för transdermalt bruk. PRAC drog slutsatsen att produktinformationen för estradiolinnehållande spray/gel för transdermalt bruk ska ändras och varningar avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal respektive patienter läggs till.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för estradiol (undantaget kräm/balsam/emulsion för applicering i genitalområdet hos kvinnor) anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller estradiol (undantaget kräm/balsam/emulsion för applicering i genitalområdet hos kvinnor) är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller estradiol (undantaget kräm/balsam/emulsion för applicering i genitalområdet hos kvinnor) för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.2

Ordalydelse ska ändras eller läggas till för estradiol spray och estradiol gel, enligt följande:

Patienterna ska informeras om att barn inte ska komma i kontakt med det område på kroppen där estradiol spray eller gel har sprayats respektive applicerats (se avsnitt 4.4).

- Avsnitt 4.4

En varning ska ändras eller läggas till för estradiol spray och estradiol gel, enligt följande:

Potentiell överföring av estradiol till barn

Estradiol spray / gel kan oavsiktligt överföras till barn från det hudområde där den har sprayats / applicerats.

Efter godkännandet för försäljning har rapporter förekommit om knoppande bröst och bröstknutor hos prepubertala flickor, för tidig pubertet, gynekomasti och bröstknutor hos prepubertala pojkar, efter oavsiktlig sekundär exponering för estradiol spray eller gel. I de flesta fall gick tillståndet tillbaka efter avbruten exponering för estradiol.

Patienterna ska instrueras att:

- **inte låta andra personer, i synnerhet inte barn, komma i kontakt med det exponerade hudområdet och att om det behövs bära kläder som täcker appliceringsstället. Vid kontakt ska barnets hud tvättas med tvål och vatten så snart som möjligt.**
- **söka läkare om ett barn som oavsiktligt kan ha exponerats för estradiol spray eller gel uppvisar tecken och symtom på detta (bröstutveckling eller andra förändringar relaterade till könsmognad).**

Bipacksedel

- Avsnitt 2

Barn

Estradiol spray / gel kan oavsiktligt överföras från huden till andra personer. Låt inte andra personer, i synnerhet inte barn, komma i kontakt med det exponerade hudområdet och täck vid behov området när sprayen eller gelen har torkat. Om ett barn kommer i kontakt med det hudområde där estradiol har sprayats eller applicerats ska barnets hud tvättas med tvål och vatten så snart som möjligt. Barn kan uppvisa oväntade pubertetstecken (t.ex. början till bröstutveckling) på grund av överföring av estradiol. I de flesta fall försvinner dessa symtom när barnet inte längre exponeras för estradiol spray eller gel.

Kontakta läkare om du ser några tecken och symtom (bröstutveckling eller andra förändringar relaterade till könsmognad) hos ett barn som oavsiktligt kan ha exponerats för estradiol spray eller gel.

- Avsnitt 3

Låt inte andra personer vidröra det hudområde där sprayen/gelen har sprayats respektive applicerats förrän sprayen/gelen har torkat. Bär kläder som täcker området om det behövs.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	Maj 2022 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	06/06/2022
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	05/08/2022