

Anhang I

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen für die
Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSUR(s) für Testosteron (alle Formulierungen mit Ausnahme der topischen Anwendung) wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Auf der Grundlage einer Literaturrecherche und insbesondere der Daten aus den Studien von Glueck et al. (2017, 2018) ist der PRAC der Auffassung, dass der bestehende Warnhinweis zu Gerinnungsstörungen geändert werden sollte, indem hinzugefügt wird, dass bei Patienten mit Risikofaktoren für VTE (venöse Thromboembolie) Vorsicht geboten ist. Es wird eine Warnung hinzugefügt, dass bei thrombophilen Patienten VTE-Fälle auch unter Antikoagulationsbehandlung berichtet wurden und dass eine sorgfältige Bewertung der kontinuierlichen Testosteronbehandlung nach dem ersten thrombotischen Ereignis bei diesen Patienten empfohlen wird. Darüber hinaus hält der PRAC es für erforderlich, die VTE-Risikofaktoren in die Packungsbeilage aufzunehmen, um die Patienten auf diese Information aufmerksam zu machen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu .

Gründe für die Empfehlung der Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Testosteron (alle Formulierungen mit Ausnahme der topischen Anwendung) der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Testosteron (alle Formulierungen mit Ausnahme der topischen Anwendung) enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Testosteron (alle Formulierungen mit Ausnahme der topischen Anwendung) enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Blutgerinnungsstörungen

Bei der Anwendung von Testosteron bei Patienten mit Thrombophilie **oder Risikofaktoren für venöse Thromboembolien (VTE)** ist Vorsicht geboten, da bei dieser Patientengruppe in Studien und Berichten nach der Markteinführung Fälle von Thrombosen (**z.B. tiefe Venenthrombose, pulmonale Embolie, okuläre Thrombose**) unter der Therapie mit Testosteron berichtet wurden. **Bei thrombophilen Patienten wurden auch VTE-Fälle unter einer Antikoagulationsbehandlung berichtet, weshalb die Fortsetzung der Testosteronbehandlung nach dem ersten thrombotischen Ereignis sorgfältig abgewogen werden sollte. Im Falle einer Fortsetzung der Behandlung sollten weitere Maßnahmen ergriffen werden, um das individuelle VTE-Risiko zu minimieren.**

Gebrauchsinformation

Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der <Einnahme> <Anwendung> von [Name des Arzneimittels] beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie [Name des Arzneimittels] <einnehmen> <anwenden>, wenn Sie haben oder gehabt haben:

[...]

- Blutgerinnungsstörungen

- [...]
- Thrombophilie (eine Störung der Blutgerinnung, die das Risiko für Thrombose – Blutgerinnsel in den Blutgefäßen – erhöht).
- **Faktoren, die Ihr Risiko für Blutgerinnsel in einer Vene erhöhen: frühere Blutgerinnsel in einer Vene; Rauchen; Fettleibigkeit; Krebs; Bewegungsarmut; wenn einer Ihrer engsten Verwandten in jungen Jahren (z. B. unter 50 Jahren) ein Blutgerinnsel im Bein, in der Lunge oder in einem anderen Organ hatte; oder wenn Sie älter werden.**

Wie man ein Blutgerinnsel erkennt: schmerzhafte Schwellung eines Beins oder plötzliche Änderung der Hautfarbe, z.B. blass, rot oder blau werdend, plötzliche Atemnot, plötzlicher unerklärlicher Husten, der auch Blut hervorbringen kann; oder plötzliche Schmerzen in der Brust, starke Benommenheit oder Schwindel, starke Magenschmerzen, plötzlicher Sehverlust. Suchen Sie dringend einen Arzt auf, wenn eines dieser Symptome auftritt.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im September 2019
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Vereinbarung an die zuständigen nationalen Behörden:	03.11.2019
Umsetzung der Vereinbarung durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	02.01.2020