

## **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 testosteron (alle formuleringen behalve topisch gebruik en injecties met testosteronundecanoaat), heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

### **Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen**

In publicaties op basis van kleine onderzoeken voor het genereren van een hypothese en gepubliceerde casusreeksen zijn gevallen van veneuze trombo-embolie gemeld bij patiënten met onderliggende, voordien niet-gediagnosticeerde erfelijke of verworven trombofilie of hypofibrinolyse die testosteron gebruikten. De trombose trad op of trad opnieuw op ondanks adequate anticoagulatie tijdens de behandeling met testosteron bij mannen met trombofilie. Hoewel mogelijk meer bewijzen nodig zijn om deze bevindingen nader te onderbouwen, wordt het veronderstelde mechanisme van trombose bij patiënten met onderliggende erfelijke trombofilie die mogelijk wordt gemedieerd door verhoogde E2-concentraties, niet betwist.

Op basis van het bovenstaande wordt overwogen om een waarschuwing toe te voegen aan de productinformatie voor behoedzaamheid bij het gebruik van testosteron bij patiënten met trombofilie.

In het licht van de gegevens voorgesteld in de geactualiseerde PSUR's was het PRAC van mening dat wijzigingen in de productinformatie van geneesmiddelen die testosteron bevatten (alle formuleringen behalve topisch gebruik en injecties met testosteronundecanoaat), gerechtvaardigd waren.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

### **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 testosteron (alle formuleringen behalve topisch gebruik en injecties met testosteronundecanoaat) is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) testosteron bevat(ten) (alle formuleringen behalve topisch gebruik en injecties met testosteronundecanoaat), 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 testosteron bevatten (alle formuleringen behalve topisch gebruik en injecties met testosteronundecanoaat) op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) de betreffende vergunningen voor het in de handel brengen dienovereenkomstig te wijzigen.

## **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 4.4

De volgende waarschuwing moet worden ingevoegd in deze rubriek onder de titel 'Stollingsstoornissen'. Ook andere waarschuwingen gerelateerd aan stollingsstoornissen moeten onder deze titel worden vermeld.

#### **Stollingsstoornissen**

**Testosteron moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met trombofilie. Er zijn immers postmarketingonderzoeken en -meldingen van trombose bij deze patiënten tijdens een testosterontherapie.**

### **Bijsluiter**

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, voordat u dit middel gebruikt, als u het volgende heeft of heeft gehad:  
[...]

#### **- bloedstollingsproblemen**

- [...]
- **trombofilie (een afwijking bij de bloedstolling die het risico van trombose verhoogt - bloedstolsels in bloedvaten)**

### **Bijlage III**

**Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling**

### Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

|   |   |
|---|---|
| Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:   | september 2016, bijeenkomst van de CMD(h) |
| Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:  | 29 oktober 2016                           |
| Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen): | 28 december 2016                          |