

## **II lisa**

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused vastavalt kokkulepitud tingimustele ning ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik selgitus**

# Teaduslikud järeldused ja ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik selgitus

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm arutas ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel testosterooni sisaldavate ravimite kohta.

## 1. Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitus

### Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee teadusliku hindamise üldkõikuvõte

Testosteroon on androgeenne hormoon, mida sekreteerivad munandites Leydigi rakud. See on väga oluline hormoon meesreproduktiivkudede, näiteks munandite ja eesnäärme arenemiseks ning sekundaarsete sootunnuste, näiteks suurenenud lihas- ja luumassi ning kehakarvade kasvu soodustamiseks (*Dollery et al., 1991*<sup>1</sup>).

Hüpogonadism meestel on kaasasündinud või omandatud sündroom, mille korral munandites ei teki füsioloogilisel tasemel testosterooni ja seemnerakke, sest hüpotaalamuse-hüpofüüsi-munandite telje funktsioon on häiritud.

Hüpogonadism liigitatakse primaarseks testikulaarpuudulikkuseks, mida põhjustab munandiprobleem, ja sekundaarseks testikulaarpuudulikkuseks, mida põhjustab hüpotaalamuse-või hüpofüüsi-probleem. Kliinilised sümptomid olenevad vanusest androgeeniavaeguse avaldumise ajal. Kui hüpogonadism tekib enne puberteeti, nt geenihäiguse osana, tekivad meestel eunuhhoidsed kehaproportsioonid, hilineb teiseste sootunnuste teke ning häälemurret ei toimu. Sümptomid on vähem spetsiifilised, kui hüpogonadism tekib pärast puberteeti, ja neid iseloomustab näiteks seksuaalfunktsiooni vähenemine, viljatatus, loidus, depressiivne meeleolu, kerge aneemia, vähenenud lihasmass ja -jõud, suurenenud keharasva kogus ja kehamassiindeks (USA endokrinoloogiaühingu (Endocrine Society) suunis).

Testosteroonravi põhieesmärk on saavutada testosterooni normaalne füsioloogiline tase, et leevendada hüpogonadismi sümptomeid, näiteks seksuaalfunktsiooni vähenemist, viljatust, loidust, depressiivset meeleolu, kerget aneemiat, vähenenud lihasmassi ja -jõudu, keharasva suurenenud kogust ja kehamassiindeksit ning psühholoogilisi häireid. Meeste hüpogonadismi korral puuduvad testosterooni kõrval muud raviviisid (*Buvat et al., 2013*<sup>2</sup>).

Testosterooni, nagu ka teisi androgeene ja anaboolseid steroide, tuleb kasutada ettevaatlikult südame-veresoonkonna haiguse, neeru- või maksapuudulikkuse, epilepsia, migreeni, diabeedi või muu sellise haigusega patsientidel, mis võib süveneda võimaliku vedelikupeetuse või turse tõttu.

On tekkinud probleeme seoses kardiovaskulaarsete sündmuste, nimelt müokardiinfarkti riski võimaliku suurenemisega meestel, keda ravitakse testosterooniga ja kellel juba on südamehaigus (*Finkle et al, 2014*<sup>3</sup>; *Vigen et al, 2013*<sup>4</sup> ja *Xu et al, 2013*<sup>5</sup>). Seetõttu algatati direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 alusel esildismenetlus, et taashinnata testosterooni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalu.

<sup>1</sup> Dollery C, Boobis AR, Burley D, Davies DM, Davies DS, Harrison PI, Orme ML, Park BK, Goldberg LI eds. Therapeutic drugs. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1991; T20-1

<sup>2</sup> Buvat J, Maggi M, Guay A, Torres LO. Testosterone Deficiency in Men: Systematic Review and Standard Operating Procedures for Diagnosis and Treatment. *J Sex Med* 2013; 10:245–284.

<sup>3</sup> Finkle et al. "Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men." *PLoS One*. 2014.

<sup>4</sup> Vigen et al. "Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels." *JAMA*. 2013 Nov 6; 310(17):1829-36.

<sup>5</sup> Xu L, Freeman G, Cowling BJ, Schooling CM. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med*. 2013; 11:108.

Menetluses vaatas kõigi Euroopa Liidus heaks kiidetud testosterooni sisaldavate ravimite andmed läbi ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee. Kõik ravimid on heaks kiidetud riikliku menetlusega ja neid turustatakse mitmesuguste ravimvormidena: intramuskulaarse süstelahusena, suukaudsete kapslitena, kutaanse geelina, kutaanse lahusena ja transdermaalse plaastrina.

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee vaatas läbi kõik kliinilistest uuringutest, vaatlusuuringutest, metaanalüüsides, turustamisjärgsetest andmetest ja hilisemad avaldatud kirjandusest pärit kättesaadavad andmed testosteroonraviga seotud kardiovaskulaarsete riskide kohta.

Komitee mõonis, et mõnest uuringust nähtub kardiovaskulaarsete sündmuste suurenenud risk testosterooniga ravitud meestel. Komitee märkis, et mitmes teises vaatlusuuringus, kliinilises uuringus ja randomiseeritud kliinilise uuringu metaanalüüsis puuduvad testosterooni ja kardiovaskulaarsete sündmuste seose tõendid. Näiteks hiljuti avaldatud uuringutes (*Baillargeon et al., 2014<sup>6</sup>; Corona et al., 2014<sup>7</sup>; Tan et al., 2014<sup>8</sup>; Hildreth et al., 2013<sup>9</sup>*), milles uuriti kardiovaskulaarsete sündmuste esinemise riski testosteroonravi korral, ei teatatud selle riski suurenemisest. Samuti uuriti vaatlevas patsiendiregistriuuringus RHYME, mis toimus 6 Euroopa riigis ja milles hinnati teiseste tulemusnäitajatena pikema kui 2-aastase testosteroonravi ja eesnäärmega seotud tervisenäitajate seost hüpogonadismiga meestel. Tulemuste järgi oli eesnäärmevähi ja kardiovaskulaarsete sündmuste sagedused eeldatud vahemikus, kuid puuduvad tõendid, et ravi saanud patsientidel oleks risk suurem kui ravimata patsientidel.

Uuringuid ja nende piiranguid käsitleti koos sel ajal kättesaadavate üldiste andmetega.

Kokkuvõttes järeldas ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee, et kirjandusandmed ei osuta järjepidevalt kardiovaskulaarsete sündmuste suurenenud esinemisriskile ega kinnita testosteroonraviga seonduvate kardiovaskulaarsete sündmuste suurenenud riski signaali. Kõiki andmeid arvestades otsustati seepärast, et testosterooni kasutamisega seotud suurenenud kardiovaskulaarse riski signaal on endiselt nõrk ja mittetäielik. Eeldatakse, et müügiloa hoidjad jälgivad edasi kardiovaskulaarsete sündmuste esinemist ja et toimuvate uuringute tulemusi kajastatakse perioodilistes ohutusaruannetes, kui tulemused muutuvad kättesaadavaks. Komitee leidis, et teave testosteroonravi kohta vanusega seotud hüpogonadismi korral on piiratud ja puuduvad ka võrdlusalused. Selles patsiendirühmas asjakohaste ohutus- ja efektiivsusandmete saamiseks on vaja edasisi uuringuid.

On teada, et raske südame-, maksa- või neerupuudulikkusega või südame isheemiatõvega patsientidel võib testosteroonravi tekitada raskeid tüsistusi, millele on iseloomulik turse koos südame paispuudulikkusega või ilma. Sellisel juhul tuleb ravi kohe katkestada. Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee leidis, et testosteroonil võib olla südame-veresoonkonnale nii otsene kui ka kaudne toime: testosterooni madal tase suurendab metaboolse sündroomi riski, mis võib omakorda suurendada kardiovaskulaarsete kõrvalnähtude riski. Teisalt stimuleerib testosteroon erütrotsüütide proliferatsiooni, mis võib teoreetiliselt suurendada trombembooliliste tüsistuste riski. Praeguste teadmiste alusel soovitas ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee, et müügiloa hoidjad jätkaksid kardiovaskulaarsete/trombembooliliste sündmuste ja testosteroonitaseme võimaliku seose mehhanismi uuringuid ning esitaksid nende tulemusi järgmises perioodilises ohutusaruandes.

<sup>6</sup> Baillargeon J, Urban RJ, Kuo Y-F, Ottenbacher KJ, Raji MA, Du F, Lin Y-I, Goodwin JS. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 2014; 48(9):1138-1144.

<sup>7</sup> Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, Isidori A, Mannucci E, Maggi M. Cardiovascular risk associated with testosterone boosting medications: a systematic review and metaanalysis. *Exp Opin Drug Safety* 2014 (Posted online on August 19, 2014). (doi: 10.1517/14740338.2014.950653)

<sup>8</sup> Tan R, Cook KR, Reilly WG. Testosterone therapy is not associated with higher risk of myocardial infarction or stroke: The low T experience. Abstract Book of the 2014 Annual Meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), pg 238, abstract # 1353; available at: <https://www.aace.com/files/late-breaking-abstracts-2014.pdf>

<sup>9</sup> Hildreth KL, Barry DW, Moreau KL, Vande Griend J, Meacham RB, Nakamura T, Wolfe P, Kohrt WM, Ruscini JM, Kittelson J, Cress ME, Ballard R, Schwartz RS. Effects of testosterone and progressive resistance exercise in healthy, highly functioning older men with low-normal testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(5): 1891-1900.

Hüpertensiooniga meestel tuleb testosterooni kasutada ettevaatlikult ja testosterooni taset tuleb jälgida nii ravi alguses kui ka regulaarsete vaheaegadega ravi ajal, et tagada piisav manustatav annus. Lisaks on testosterooni kasutamise efektiivsus- ja ohutusandmed vanematel kui 65-aastastel patsientidel piiratud. Müügiloa hoidjatel tuleb uurida nende ravimite kasutamist selles patsiendirühmas ja esitada tulemused järgmises perioodilises ohutusaruandes ning kaaluda, kas kõrvalnähtude profiil on võrreldav teiste vanuserühmade profiiliga.

Järgmises perioodilises ohutusaruandes on kõigile testosterooni sisaldavatele ravimitele sama andmete esitamise tähtpäev, 31. detsember 2015.

Kogu eespool käsitletud teabe alusel pidas ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee põhjendatuks kajastada kõigi testosterooni sisaldavate, Euroopa Liidus heaks kiidetud ravimite ravimiteabes, et testosterooni määramine hüpogonadismi raviks peab põhinema nii kliinilistest tunnustest kui ka biokeemilistest analüüsidesaadud kinnitustel. Ravimiteabesse tuleb lisada kardiovaskulaarse ohutuse ja selliste vereloome hästi dokumenteeritud kõrvalnähtude teave, mis võivad soodustada kardiovaskulaarsete tüsistuste riski. Samuti tuleb märkida, et teave vanemate kui 65-aastaste patsientide kohta on piiratud, mida märgitakse ka kõigi testosterooni sisaldavate ravimite ravimiteabe hoiatuse lõigus.

## **Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel alused**

Arvestades, et

- Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust testosterooni sisaldavate ravimite hindamiseks.
- Komitee arutas uuringuid, milles rõhutati probleeme seoses testosteroonraviga seotud kardiovaskulaarsete tüsistuste suurenenud riskiga, ning kättesaadavaod kliiniliste uuringute, vaatlusuuringute, metaanalüüsidesaadud tulemusi, turustamisjärgseid andmeid ja hiljem avaldatud andmeid.
- Komitee märkis, et kättesaadavad andmed ei tõenda järjepidevalt kardiovaskulaarsete tüsistuste suurenenud tekkeriski testosteroonravi ajal.
- Komitee märkis, et mõne uuringu korral esinesid meetodilised piirangud. Mõnes uuringus esines suurenenud risk, mis teistes puudus, mispärast ei ole signaali kinnitatud.
- Komitee järeldas, et kõigi praegu kättesaadavate andmete alusel jääb testosteroonraviga oletatavasti seotud kardiovaskulaarsete sündmuste risk nõrgaks signaaliks. Komitee märkis, et edaspidi muutuvad kättesaadavaks muude uuringute tulemused.
- Komitee leidis, et teave testosteroonravi kohta vanusega seotud hüpogonadismi korral on piiratud ja puuduvad ka võrdlusalused. Selles patsiendirühmas asjakohaste ohutus- ja efektiivsusandmete saamiseks on vaja edasisi uuringuid.
- Komitee nõustus, et on põhjendatud kajastada kõigi testosterooni sisaldavate ravimite ravimiteabes testosteroonraviga seotud kardiovaskulaarse riski olemasolevat teavet, ning soovitas muuta ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.1 (näidustused), 4.4 (erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel) ja 4.8 (kõrvaltoimed).
- Komitee järeldas samuti, et kõik müügiloa hoidjad peavad tähelepanelikult jälgima kardiovaskulaarset riski ja arutama järgmises perioodilises ohutusaruandes tulemusi,

sealhulgas venoosse trombemboolia juhtumeid ja võimalikku mehhanismi või võimalikke mehhanisme ning kõrvalnähte vanematel kui 65-aastastel patsientidel.

Ülalnimetatut silmas pidades soovitab ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee muuta testosterooni sisaldavate ravimite (vt I lisa) müügilubade tingimusi, mille ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohased punktid on esitatud III lisas, vastavalt komitee soovitusel IV lisas sätestatud tingimustele.

Eelöeldu põhjal järeldas komitee, et testosterooni sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on müügilubade tingimuste muutmise korral endiselt soodne, arvestades ravimiteabe muutmise soovitusi.

## **2. – Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik selgitus**

Olles tutvunud ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm üldiste teaduslike järelduste ja soovitusel alustega.

Kooskõlastusrühm leidis aga, et muuta tuleb pakendi infolehte, et suurendada selgust patsientide jaoks, kes peavad teatama arstile, kui neil on kõrge vererõhk, ja ka siis, kui nad saavad kõrge vererõhu vastast ravi. Selle kohaselt muudeti pakendi infolehe lõigu 2 sõnastust, nagu on esitatud III lisas.

### **Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma kokkulepe**

Olles tutvunud ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee 9. oktoobri 2+14 soovitusel direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k lõigete 1 ja 2 kohaselt, jõudis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm kokkuleppele, et testosterooni sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi tuleb muuta. Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohased lõigud on esitatud III lisas ning tingimused IV lisas.

Kokkuleppe rakendamise ajakava on V lisas.