

Dodatak II

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet koja su podložna uvjetima i detaljnom pojašnjenju
znanstvenih razloga za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a**

Znanstveni zaključci i detaljno pojašnjenje znanstvenih razloga za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

CMDh je razmotrio niže navedenu preporuku PRAC-a u vezi s lijekovima koji sadrže testosteron:

1. - Preporuka PRAC-a

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

Testosteron je androgeni hormon koji luče Leydigove stanice u testisima. Taj je hormon neophodan za razvoj muškog reproduktivnog tkiva poput testisa i prostate, te u promoviranju sekundarnih seksualnih karakteristika poput povećanih mišića, koštane mase i rasta tjelesnih dlaka (*Dollery et al., 1991.*¹).

Hipogonadizam u muškaraca je nasljedni ili stečeni sindrom, pri kojem testisi ne proizvode fiziološke razine testosterona i spermija jer postoji prekid u osi hipotalamus-hipofiza-testisi (HPT).

Hipogonadizam je klasificiran kao primarno testikularno zatajenje uslijed problema s testisima i kao sekundarno zatajenje testisa uslijed problema u hipotalamusu ili hipofizi. Klinički simptomi ovise o dobi nastupanja androgenog deficita. Ako se hipogonadizam razvije prije puberteta, primjerice kao dio genetske bolesti, u muškaraca će se manifestirati eunuhoidne proporcije, odgođene sekundarne seksualne karakteristike i glas visoke frekvencije. Simptomi su manje specifični ako se hipogonadizam razvije nakon puberteta, te su okarakterizirani primjerice smanjenom seksualnom funkcijom, neplodnošću, smanjenom energijom, depresivnim raspoloženjem, blagom anemijom, smanjenom mišićnom masom i snagom, povećanim masnim tkivom i BMI-om (smjernica endokrinog društva).

Glavni cilj terapije testosteronom (TT) jest postići normalne fiziološke razine testosterona kako bi se ublažili simptomi hipogonadizma poput smanjenje seksualne funkcije, neplodnosti, smanjene energije, depresivnog raspoloženja, blage anemije, smanjene mišićne mase i snage, povećanog masnog tkiva i indeksa tjelesne mase (BMI-a), te psihološkog oštećenja. Ne postoje alternative liječenju testosteronom za muški hipogonadizam (*Buvat et al., 2013.*²)

Testosteron, kao i drugi androgeni i anabolički steroidi, treba oprezno primjenjivati u bolesnika s kardiovaskularnim poremećajima, oštećenjem funkcije bubrega ili jetre, epilepsijom, migrenom, dijabetes melitusom ili drugim stanjima koja mogu biti pogoršana mogućim zadržavanjem tekućine ili edemom koji su uzrokovani terapijom.

Izražena je zabrinutost u vezi s mogućim povećanim rizikom od kardiovaskularnih događaja, posebice infarkta miokarda, u muškaraca liječenih testosteronom i onih koji su imali već postojeću srčanu bolest (*Finkle et al, 2014.*³; *Vigen et al, 2013.*⁴ i *Xu et al, 2013.*⁵). Stoga je pokrenut postupak upućivanja u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ s ciljem pregleda omjera koristi i rizika lijekova koji sadrže testosteron.

Ovim pregledom koji je proveo PRAC obuhvaćeni su svi lijekovi koji sadrže testosteron odobreni u Europskoj uniji. Svi su bili odobreni u nacionalnim postupcima i dostupni su u različitim farmaceutskim

¹ 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

² 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.

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

⁴ 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.

⁵ 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.

oblicima: otopina za intramišićnu injekciju, oralne kapsule, gel koji se nanosi na kožu, otopina koja se nanosi na kožu i transdermalni flaster.

PRAC je pregledao podatke dostupne iz kliničkih ispitivanja, opservacijskih ispitivanja, meta analiza, podatke dostupne nakon stavljanja lijeka u promet i sve daljnje objavljene podatke o kardiovaskularnim rizicima povezanim s terapijom testosteronom.

PRAC je potvrdio kako je u pojedinim ispitivanjima utvrđen povišeni rizik od kardiovaskularnih događaja u muškaraca liječenih testosteronom. PRAC je napomenuo kako nalazi nekoliko opservacijskih ispitivanja, kliničkih ispitivanja i meta analize randomiziranih kliničkih ispitivanja ne pružaju dovoljno dokaza o vezi između testosterona i kardiovaskularnog događaja. Na primjer, u nedavno objavljenim ispitivanjima (*Baillargeon et al., 2014.⁶; Corona et al., 2014.⁷; Tan et al., 2014.⁸; Hildreth et al., 2013.⁹), čiji je cilj bio ispitivanje rizika kardiovaskularnih događaja pri primjeni TT-a, nije zabilježeno povećanje tog rizika. Također, ispitivanje RHYME, opservacijsko ispitivanje registra provedeno u 6 europskih država ocijenilo je poveznicu između TT-a (tijekom dvije godine) i zdravstvene rezultate za prostatu u muškaraca s hipogonadizmom, te je također istražilo zdravstvene rezultate, kao sekundarne završne točke. Rezultati ukazuju na stope raka prostate i kardiovaskularne događaje unutar okvira očekivanog raspona, bez dokaza povećanog rizika u liječenih u odnosu na neliječene bolesnike.*

Ispitivanja i njihova ograničenja razmotrena su zajedno s cjelokupnim trenutno dostupnim dokazima.

Općenito, PRAC je zaključio da nalazi u literaturi ne potvrđuju konzistentno povećanje rizika kardiovaskularnih događaja i ne potvrđuju signal povišenog rizika od kardiovaskularnih događaja povezan s terapijom testosteronom. Stoga, uzimajući u obzir ukupnost podataka, ocijenjeno je kako signal za povišeni kardiovaskularni rizik povezan s uporabom testosterona ostaje slab i nepotpun. Očekuje se da će nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet nastaviti pratiti kardiovaskularne događaje kao i da će nalazi ispitivanja u tijeku biti prikazani u periodičkim izvješćima o neškodljivosti lijeka (PSUR-ovima) nakon što postanu dostupni. Odbor je priznalo ograničene dostupne informacije u vezi s terapijom testosterona za hipogonadizam povezan s dobi, kao i manjak referenci. Bit će potrebna daljnja ispitivanja kako bi se dostavili relevantni podaci o sigurnoj primjeni i djelotvornosti u ovoj populaciji bolesnika.

Poznato je da u bolesnika koji pate od ozbiljne srčane, jetrene ili bubrežne insuficijencije ili ishemijske bolesti srca liječenje testosteronom može uzrokovati ozbiljne komplikacije karakterizirane edemom s ili bez kongestivnog zatajenja srca. U ovakvom se slučaju liječenje mora odmah prekinuti. PRAC je također priznao da testosteron može imati izravno i neizravno djelovanje na kardiovaskularni sustav: niska razina testosterona povećava rizik od metaboličkog sindroma, koji može potencijalno povećati rizik od kardiovaskularnih nuspojava. S druge strane, testosteron stimulira proliferaciju crvenih krvnih stanica, što može u teoriji povećati rizik od tromboembolijskih događaja. Uzimajući u obzir trenutno raspoloživa saznanja, PRAC je preporučio da nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet trebaju dodatno istražiti mogući mehanizam povezanosti između kardiovaskularnih/venskih tromboembolijskih događaja i razine testosterona i prijaviti ih u sljedećem PSUR-u.

⁶ 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.

⁷ 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)

⁸ 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>

⁹ 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.

Testosteron treba oprezno koristiti u muškaraca s hipertenzijom, a koncentracije testosterona treba pratiti u osnovnoj vrijednosti i u redovitim intervalima tijekom liječenja kako bi se osigurala primjerenost primijenjene doze. Nadalje, postoji ograničeno iskustvo o sigurnosti i djelotvornosti primjene testosterona u bolesnika starijih od 65 godina. Od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zatraženo je da pri sljedećem PSUR-u istraži i prijavi primjenu tih lijekova u navedenoj populaciji bolesnika, te da razmotri je li uzorak nuspojava usporediv s drugim dobnim skupinama.

Sljedeći PSUR imat će zajednički DLP za sve lijekove koji sadrže testosteron od dana 31. prosinca 2015.

Na temelju prethodno raspravljenog, PRAC je razmotrio je li opravdano u informacijama o lijeku za sve u Europskoj uniji odobrene lijekove koji sadrže testosteron navesti napomenu da se propisivanje testosterona za hipogonadizam treba temeljiti na potvrdi kako kliničkih značajki, tako i biokemijskog testiranja. Informacije o kardiovaskularnoj sigurnosti i dobro dokumentirane nuspojave krvožilnog sustava koje mogu doprinijeti kardiovaskularnom riziku treba navesti u informaciji o lijeku. Također, postoje ograničeni podaci u vezi sa starijim bolesnicima u dobi iznad 65 godina te će isto biti navedeno u dijelu upozorenja informacija o lijeku za sve lijekove koji sadrže testosteron.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da

- je PRAC razmotrio postupak u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EC za lijekove koji sadrže testosteron.
- je Odbor razmotrio ispitivanja koja su povećala zabrinutost povezanu s povišenim rizikom od kardiovaskularnih događaja povezanih s terapijom testosteronom i podatke dostupne iz kliničkih ispitivanja, opservacijskih ispitivanja, meta analiza, podatke nakon stavljanja lijeka u promet i daljnje objavljene podatke.
- je Odbor napomenuo da dostupni podaci ne ukazuju konzistentno na povišeni rizik od kardiovaskularnih događaja tijekom terapije testosteronom.
- je PRAC napomenuo da pojedina ispitivanja imaju metodološka ograničenja. Pojedina ispitivanja ukazuju na povišeni rizik dok druga ne ukazuju na rizik, te stoga ne potvrđuju signal.
- je PRAC zaključio da na temelju cjelokupnih trenutno dostupnih podataka, navedeni rizik od kardiovaskularnih događaja povezanih s terapijom testosteronom ostaje slabi signal. PRAC je napomenuo da će druga ispitivanja postati dostupna.
- je Odbor prepoznao ograničene dostupne informacije o terapiji testosteronom za hipogonadizam povezan s dobi, kao i manjak referentnih vrijednosti. Potrebna će biti daljnja ispitivanja kako bi se osigurali relevantni podaci o sigurnoj primjeni i djelotvornosti u ovoj populaciji bolesnika.
- je Odbor suglasan kako je u informaciji o lijeku za sve lijekove koji sadrže testosteron potrebno navesti aktualna saznanja o kardiovaskularnim rizicima povezanim s terapijom testosteronom i preporučio je izmjene u dijelu 4.1. (terapijske indikacije), dijelu 4.4. (upozorenja i mjere opreza) i dijelu 4.8. (nuspojave) sažetka opisa svojstava lijeka.
- je PRAC također zaključio da postoji potreba za sve nositelje odobrenja da pažljivo prate kardiovaskularni rizik i rasprave rezultate, uključujući venske tromboembolijske događaje i

mogući(e) mehanizam(e) i obrasce primjene i nuspojave u bolesnika starijih od 65 godina u sljedećem PSUR-u.

U svjetlu prethodno navedenog, PRAC je preporučio izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže testosteron (vidjeti Dodatak I.), za koje su relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku navedeni u Dodatku III. i podložni su uvjetima navedenim u Dodatku IV. preporuke PRAC-a.

Stoga je Odbor zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove koji sadrže testosteron ostaje povoljan, te da podliježe uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uzimajući u obzir preporučene dopune informacija o lijeku.

2. - Detaljno pojašnjenje znanstvenih razloga za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan s cjelokupnim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku.

No, CMDh je zaključio da je potrebna izmjena upute o lijeku kako bi se poboljšalo pojašnjenje za bolesnike koji trebaju obavijestiti svoje liječnike ako imaju viski krvni tlak, te ako su liječeni od visokog krvnog tlaka. Tekst je izmijenjen u skladu s dijelom 2. upute o lijeku kako je navedeno u Dodatku III.

Sporazum CMDh-a

Nakon što je razmotrio preporuku PRAC-a od 9. listopada 2014. u skladu s člankom 107.k stavcima 1. i 2. Direktive 2001/83/EZ, CMDh je suglasan s izmjenom uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže testosteron, za koje su relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava i upute o lijeku navedeni u Dodatku III. i podložni su uvjetima navedenim u Dodatku IV.

Raspored provedbe sporazuma naveden je u Dodatku V.