

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh
podliehajúce podmienkam a podrobnému vysvetleniu vedeckého
odôvodnenia rozdielov v porovnaní s odporúčaním výboru PRAC**

Vedecké závery a podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov v porovnaní s odporúčaním výboru PRAC

Koordináčna skupina CMDh vzala na vedomie ďalej uvedené odporúčanie výboru PRAC ohľadom liekov obsahujúcich testosterón:

1 - Odporúčanie výboru PRAC

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Testosterón je androgénny hormón vylučovaný Leydigovými bunkami v semenníku. Je to dôležitý hormón pre vývin mužských reprodukčných tkanív, ako je semenník a prostata, a podporu sekundárnych pohlavných znakov, ako je zvýšená svalová hmota, kostná hmota a rast telesného ochlpenia (*Dollery a kol., 1991*¹).

Hypogonadizmus u mužov je vrodený alebo získaný syndróm, pri ktorom semenníky neprodukujú fyziologickú hladinu testosterónu a spermatozoí pre poruchu osi hypotalamus-hypofýza-semenníky (HPT).

Hypogonadizmus je klasifikovaný ako primárna porucha semenníkov zapríčinená problémom v semenníkoch, a sekundárna porucha semenníkov zapríčinená problémom v hypotalame alebo hypofýze. Klinické symptómy závisia od veku, v ktorom sa začala deficiencia androgénov. Ak sa hypogonadizmus vyvinie pred pubertou, napr. v rámci genetického ochorenia, muži budú mať eunuchoidný vzhľad, oneskorenie sekundárnych pohlavných znakov a vysoko posadený hlas. Tieto symptómy sú menej špecifické, ak sa hypogonadizmus vyvinie po puberte a sú charakterizované napríklad zníženou sexuálnou funkciou, neplodnosťou, zníženou energiou, depresívnou náladou, miernou anémiou, zníženým svalovým objemom a zníženou silou, zvýšeným množstvom telesného tuku a zvýšeným indexom BMI (usmernenie Endokrinologickej spoločnosti).

Hlavným cieľom testosterónovej terapie (TT) je dosiahnuť normálnu fyziologickú hladinu testosterónu na zmiernenie symptómov hypogonadizmu, ako je znížená sexuálna funkcia, neplodnosť, znížená energia, depresívna nálada, mierna anémia, znížený svalový objem a znížená sila, zvýšené množstvo telesného tuku a zvýšený index telesnej hmotnosti (BMI) a psychická porucha. Okrem testosterónu nie je k dispozícii žiadna iná liečba mužského hypogonadizmu (*Buvat a kol., 2013*²).

Testosterón, ako aj iné androgény a anabolické steroidy sa majú používať obozretne u pacientov s kardiovaskulárnymi poruchami, poruchou funkcie obličiek alebo pečene, epilepsiou, migrénou, ochorením diabetes mellitus alebo inými stavmi, ktoré sa môžu zhoršiť možným zadržiavaním tekutín alebo spôsobeným edémom.

U mužov liečených testosterónom, ktorí majú existujúce ochorenie srdca, boli vznesené výhrady v súvislosti s potenciálne zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych udalostí, najmä infarktu myokardu (*Finkle a kol., 2014*³; *Vigen a kol., 2013*⁴ a *Xu a kol., 2013*⁵). Preto bolo iniciované predloženie

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.

podnetu podľa článku 31 smernice 2001/83/ES na preskúmanie pomeru prínosu a rizika liekov obsahujúcich testosterón.

Toto preskúmanie, ktoré uskutočnil výbor PRAC, zahŕňalo všetky lieky obsahujúce testosterón povolené v Európskej únii. Všetky tieto lieky boli schválené vnútroštátne a sú k dispozícii v rôznych liekových formách: ako roztok na intramuskulárnu injekciu, perorálne kapsuly, kožný gél, kožný roztok a transdermálna náplasť.

Výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje z klinických skúšaní, pozorovacích štúdií, meta-analýz, údaje získané po uvedení na trh a ďalšie publikované údaje o kardiovaskulárnych rizikách súvisiacich s testosterónovou terapiou.

Výbor PRAC uznal, že z niektorých štúdií vyplýva zvýšené riziko kardiovaskulárnych udalostí u mužov liečených testosterónom. Výbor PRAC poznamenal, že zistenia niektorých iných pozorovacích štúdií, klinických skúšaní a meta-analýz randomizovaných klinických skúšaní neposkytujú dôkazy o súvislosti medzi testosterónom a kardiovaskulárnymi udalosťami. Napríklad v nedávno publikovaných štúdiách (*Baillargeon a kol., 2014⁶; Corona a kol., 2014⁷; Tan a kol., 2014⁸; Hildreth a kol., 2013⁹*), ktorých cieľom bolo preskúmať riziko kardiovaskulárnych udalostí pri použití TT, sa neuvádza zvýšenie tohto rizika. V štúdiu RHYME, pozorovacej štúdiu na základe registra, vykonávanej v 6 európskych krajinách, hodnotiacej súvislosť medzi TT (počas dvoch rokov) a zdravotným stavom prostaty u mužov s hypogonadizmom, sa takisto skúmali zdravotné výsledky ako sekundárne parametre. Z výsledkov vyplýva, že miera karcinómu prostaty a miera kardiovaskulárnych udalostí sú v predpokladanom rozsahu, bez dôkazu zvýšeného rizika u liečených pacientov v porovnaní s neliečenými pacientmi.

Štúdie a ich obmedzenia sa posudzovali spolu s celkovými dôkazmi, ktoré sú doteraz k dispozícii.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že zistenia uvedené v literatúre nedokazujú konzistentne zvýšené riziko kardiovaskulárnych udalostí a nepotvrdzujú signál zvýšeného rizika kardiovaskulárnych udalostí súvisiacich s testosterónovou terapiou. Vzhľadom na celkové údaje sa preto usudzuje, že signál zvýšeného kardiovaskulárneho rizika súvisiaceho s používaním testosterónu je stále slabý a nepresvedčivý. Očakáva sa, že držiteľia povolenia na uvedenie na trh budú pokračovať v sledovaní kardiovaskulárnych udalostí a že zistenia pokračujúcich štúdií sa budú odzrkadľovať v periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR), ak budú k dispozícii. Výbor uznal obmedzené dostupné informácie o testosterónovej terapii pri hypogonadizme súvisiacom s vekom a tiež neprítomnosť referenčných hodnôt. Na poskytnutie príslušných údajov o bezpečnosti a účinnosti v tejto populácii pacientov budú potrebné ďalšie štúdie.

Je známe, že u pacientov trpiacich závažnou nedostatočnosťou srdca, pečene alebo obličiek, alebo ischemickou chorobou srdca môže liečba testosterónom zapríčiniť závažné komplikácie charakterizované edémom s kongestívnym zlyhávaním srdca alebo bez neho. V takom prípade sa liečba musí ihneď zastaviť. Výbor PRAC tiež uznal, že testosterón môže mať priamy aj nepriamy účinok na kardiovaskulárny systém: nízka hladina testosterónu zvyšuje riziko metabolického syndrómu, čo by potenciálne mohlo zvýšiť riziko nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí. Na druhej strane, testosterón stimuluje proliferáciu červených krviniek, čo by teoreticky mohlo zvýšiť riziko tromboembolických udalostí. Vzhľadom na poznatky, ktoré sú doteraz k dispozícii, výbor PRAC odporučil, aby držiteľia

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.

povolenia na uvedenie na trh ďalej skúmali možný mechanizmus súvislosti medzi kardiovaskulárnymi/venóznymi tromboembolickými udalosťami a hladinou testosterónu a aby to uviedli v ďalšej správe PSUR.

Testosterón sa má používať obozretne u mužov s hypertenziou a hladinu testosterónu je potrebné zistiť na začiatku a počas liečby v pravidelných intervaloch, aby sa zabezpečila primernanosť podávanej dávky. Okrem toho, k dispozícii sú obmedzené skúsenosti s bezpečnosťou a účinnosťou používania testosterónu u pacientov starších ako 65 rokov. Držitelia povolenia na uvedenie na trh boli požiadaní, aby preskúmali používanie týchto liekov v tejto populácii pacientov a uviedli to v ďalšej správe PSUR, a aby tiež posúdili, či je vzorec nežiaducich udalostí porovnateľný s inými vekovými skupinami.

Ďalšia správa PSUR bude mať spoločný DLP pre všetky lieky obsahujúce testosterón, 31. december 2015.

Na základe uvedených skutočností výbor PRAC považoval za odôvodnené uviesť v informáciách o výrobku pre všetky lieky obsahujúce testosterón, povolené v Európskej únii, že predpisovanie testosterónu na hypogonadizmus má byť založené na potvrdení klinických prejavov, ako aj na biochemickom testovaní. V informáciách o výrobku majú byť uvedené informácie o kardiovaskulárnej bezpečnosti a náležite dokumentované nežiaduce reakcie krvného systému, ktoré môžu prispievať ku kardiovaskulárnemu riziku. Je tiež potrebné uviesť, že údaje o pacientoch starších ako 65 rokov sú obmedzené, čo sa tiež odzrkadlí v časti informácií o výrobku obsahujúcej upozornenia pre všetky lieky obsahujúce testosterón.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce testosterón,
- výbor vzal na vedomie štúdie, ktorými sa prehĺbili výhrady týkajúce sa zvýšeného rizika kardiovaskulárných udalostí súvisiacich s testosterónovou terapiou a dostupné údaje predložené z klinických skúšaní, pozorovacích štúdií, meta-analýz, údaje získané po uvedení na trh a ďalšie publikované údaje,
- výbor poznamenal, že dostupnými údajmi sa nedokazuje konzistentne zvýšené riziko kardiovaskulárných udalostí počas testosterónovej terapie,
- výbor PRAC poznamenal, že niektoré štúdie majú metodické nedostatky. Niektorými štúdiami sa preukázalo zvýšené riziko, zatiaľ čo inými štúdiami sa nenaznačilo riziko, a preto sa nepotvrdil signál,
- výbor PRAC dospel k záveru, že na základe celkových údajov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, naznačené riziko kardiovaskulárných udalostí súvisiacich s testosterónovou terapiou je stále slabý signál. Výbor PRAC poznamenal, že k dispozícii budú ďalšie štúdie,
- výbor uznal obmedzené dostupné informácie o testosterónovej terapii na hypogonadizmus súvisiaci s vekom a tiež neprítomnosť referenčných hodnôt. Na poskytnutie príslušných údajov o bezpečnosti a účinnosti v tejto populácii pacientov budú potrebné ďalšie štúdie,
- výbor súhlasil s tým, že je odôvodnené uviesť v informáciách o výrobku pre všetky lieky obsahujúce testosterón aktuálne poznatky o kardiovaskulárných rizikách súvisiacich s testosterónovou terapiou a odporučil zmeny v súhrne charakteristických vlastností lieku,

v časti 4.1 (terapeutické indikácie), v časti 4.4 (upozornenia a opatrenia pri používaní) a v časti 4.8 (nežiaduce účinky),

- výbor PRAC dospel tiež k záveru, že je potrebné, aby všetci držitelia povolenia na uvedenie na trh pozorne sledovali kardiovaskulárne riziko a aby v ďalšej správe PSUR uviedli zistenia vrátane venózných tromboembolických udalostí a možného mechanizmu (mechanizmov) a vzorca používania a nežiaducich udalostí u pacientov starších ako 65 rokov.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC odporučil zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce testosterón (pozri prílohu I) a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III a podliehajú podmienkam uvedeným v prílohe IV k odporúčaniam výboru PRAC.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce testosterón je naďalej priaznivý a podlieha podmienkam povolení na uvedenie na trh s ohľadom na odporúčané zmeny v informáciách o výrobku.

2– Podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov v porovnaní s odporúčaním výboru PRAC

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasila s celkovými vedeckými závermi a odôvodnením odporúčania.

Koordinačná skupina CMDh však usúdila, že je potrebná zmena v písomnej informácii pre používateľa na zlepšenie zrozumiteľnosti pre pacientov, ktorí by mali svojho lekára informovať, ak majú vysoký krvný tlak, ale aj v prípade, že sú liečení na vysoký krvný tlak. Znenie bolo zmenené v súlade s časťou 2 v písomnej informácii pre používateľa uvedenej v prílohe III.

Zhoda koordinačnej skupiny CMDh

Koordinačná skupina CMDh vzala na vedomie odporúčanie výboru PRAC z 9. októbra 2014 podľa článku 107 písm. k ods. 1 a 2 smernice 2001/83/ES a dosiahla zhodu v súvislosti so zmenou povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce testosterón, a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III a podliehajú podmienkam uvedeným v prílohe IV.

Časový harmonogram na plnenie zhody je uvedený v prílohe V.