

Priloga II

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet
z zdravilom pod določenimi pogoji ter podrobna obrazložitev znanstvene
podlage za odstopanja od priporočila odbora PRAC**

Znanstveni zaključki in podrobna obrazložitev znanstvene podlage za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Skupina CMDh je proučila spodnje priporočilo odbora PRAC v zvezi z zdravili, ki vsebujejo testosteron:

1 - Priporočilo odbora PRAC

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Testosteron je androgeni hormon, ki ga izločajo Leydigove celice v modih. Je esencialni hormon za razvoj moških reproduktivnih tkiv, kot so moda in prostata, ter za spodbujanje sekundarnih spolnih značilnosti, kot so povečana mišična masa, kostna masa in rast dlak po telesu (*Dollery in sod. 1991*¹).

Hipogonadizem pri moških je kongenitalni ali pridobljeni sindrom, pri katerem moda ne proizvajajo fizioloških ravni testosterona in semenčic, saj pride do motnje na osi hipotalamus-hipofiza-moda (HHM).

Hipogonadizem je razvrščen kot primarna testikularna odpoved zaradi težave v modih in sekundarna testikularna odpoved zaradi težav v hipotalamusu ali hipofizi. Klinični simptomi so odvisni od starosti pri prvem pojavu pomanjkanja androgenov. Če se hipogonadizem razvije pred puberteto, npr. kot del genetske bolezni, bo imel moški evnuhoidne zunanje znake, zapoznel razvoj sekundarnih spolnih značilnosti in visok glas. Ti simptomi so manj specifični, če se hipogonadizem razvije po puberteti. Za tako vrsto hipogonadizma so na primer značilni zmanjšana spolna funkcija, neplodnost, zmanjšana energija, depresivno razpoloženje, blaga anemija, zmanjšana mišična masa in moč, povečana telesna maščoba in ITM (smernica Združenja za endokrinologijo).

Glavni cilj zdravljenja s testosteronom je doseči normalne fiziološke ravni testosterona, s čimer se olajšajo simptomi hipogonadizma, kot so zmanjšana spolna funkcija, neplodnost, zmanjšana energija, depresivno razpoloženje, blaga anemija, zmanjšana mišična masa in moč, povečana telesna maščoba ter indeks telesne mase (ITM) in poslabšanje duševne funkcije. Pri zdravljenju moškega hipogonadizma razen testosterona ne obstajajo nobene druge oblike zdravljenja (*Buvat in sod. 2013*²).

Testosteron in druge androgene ter anabole steroide je treba uporabljati previdno pri bolnikih s kardiovaskularnimi motnjami, ledvično ali jetrno okvaro, epilepsijo, migreno, sladkorno boleznijo ali drugimi stanji, ki jih lahko poslabša morebitna retencija tekočine ali posledični edem.

Pojavili so se pomisleki glede morebitnega povečanega tveganja kardiovaskularnih dogodkov, predvsem miokardnega infarkta, pri moških s srčno boleznijo, zdravljenih s testosteronom (*Finkle in sod. 2014*³, *Vigen in sod. 2013*⁴ in *Xu in sod. 2013*⁵). Zaradi tega je bil v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES sprožen napotitveni postopek za pregled razmerja med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo testosteron.

V ta pregled, ki ga je opravil odbor PRAC, so bila vključena vsa zdravila, ki vsebujejo testosteron in so odobrena v Evropski uniji. Vsaka zdravila so bila odobrena nacionalno in so na voljo v različnih

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.

farmacevtskih oblikah: raztopina za intramuskularno injiciranje, peroralne kapsule, dermalni gel, dermalna raztopina in transdermalni obliž.

Odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke iz kliničnih preskušanj, opazovalnih študij, metaanaliz, podatke iz obdobja trženja in dodatne objavljene podatke o kardiovaskularnem tveganju, povezanem z zdravljenjem s testosteronom.

Odbor PRAC je potrdil, da nekatere študije kažejo povečano tveganje kardiovaskularnih dogodkov pri moških, zdravljenih s testosteronom. Odbor PRAC je izpostavil, da ugotovitve mnogih drugih opazovalnih študij, kliničnih preskušanj in metaanaliz randomiziranih kliničnih preskušanj ne dokazujejo povezave med testosteronom in kardiovaskularnimi dogodki. Na primer v nedavno objavljenih študijah (*Baillargeon in sod. 2014*⁶, *Corona in sod. 2014*⁷, *Tan in sod. 2014*⁸, *Hildreth in sod. 2013*⁹), katerih cilj je bil raziskati tveganje kardiovaskularnih dogodkov pri zdravljenju s testosteronom, niso poročali o povečanju tega tveganja. Tudi v študiji RHYME, opazovalni registrski študiji, izvedeni v 6 evropskih državah, v kateri so ocenjevali povezavo med zdravljenjem s testosteronom (v obdobju dveh let) in izidom glede zdravja prostate pri moških s hipogonadizmom, so proučili zdravstvene izide kot sekundarne opazovane dogodke. Rezultati kažejo, da so bili deleži raka prostate in kardiovaskularnih dogodkov znotraj pričakovanega razpona, pri čemer ni bilo dokazov o povečanem tveganju pri zdravljenih bolnikih v primerjavi z nezdravljenimi.

Odbor je študije in njihove omejitve obravnaval skupaj s celotnimi dokazi, ki so bili na voljo.

Na splošno je odbor PRAC sklenil, da so ugotovitve v literaturi glede povečanega tveganja kardiovaskularnih dogodkov nedosledne in ne podpirajo poročanja o povečanem tveganju kardiovaskularnih dogodkov, povezanih z zdravljenjem s testosteronom. Ko je odbor upošteval celotne podatke, je presodil, da so dokazi glede povečanega kardiovaskularnega tveganja, povezanega z uporabo testosterona, še vedno šibki in neprepričljivi. Pričakuje se, da bodo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom še naprej spremljali kardiovaskularne dogodke in da se bodo ugotovitve potekajočih študij vključile v redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR), ko bodo na voljo. Odbor je upošteval omejene razpoložljive podatke o zdravljenju s testosteronom pri hipogonadizmu, povezanem s starostjo, in pomanjkanje referenc. Potrebne bodo dodatne študije, s katerimi bodo pridobili podatke o varnosti in učinkovitosti za to skupino bolnikov.

Znano je, da lahko zdravljenje s testosteronom pri bolnikih s hudo srčno, jetrno ali ledvično insuficienco ali ishemično srčno boleznijo povzroči hude zaplete, za katere je značilen edem s kongestivnim srčnim popuščanjem ali brez njega. V takih primerih je treba zdravljenje takoj prekiniti. Odbor PRAC je prav tako upošteval, da ima lahko testosteron neposreden in posreden učinek na srčnožilni sistem: nizka raven testosterona poveča tveganje metabolnega sindroma, ki lahko poveča tveganje za pojav neželenih kardiovaskularnih dogodkov. Po drugi strani testosteron spodbuja proliferacijo eritrocitov, kar lahko teoretično poveča tveganje trombemboličnih dogodkov. Na podlagi trenutnega znanja je odbor PRAC priporočil, da morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom dodatno raziskati morebitne mehanizme glede povezave med kardiovaskularnimi/venskimi trombemboličnimi dogodki in ravniyo testosterona in o njih poročati v naslednjem poročilu PSUR.

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 je treba previdno uporabljati pri moških s hipertenzijo. Ravni testosterona je treba spremljati ob izhodišču in v rednih presledkih med zdravljenjem, da se zagotovi zadostnost uporabljenega odmerka. Poleg tega so izkušnje glede varnosti in učinkovitosti uporabe testosterona pri bolnikih, starejših od 65 let, omejene. Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom morajo raziskati uporabo teh zdravil pri tej skupini bolnikov in o njih poročati v naslednjem poročilu PSUR, prav tako pa morajo pretehtati, ali je vzorec neželenih dogodkov primerljiv z drugimi starostnimi skupinami.

Zaključek vnosa podatkov za naslednje poročilo PSUR za vsa zdravila, ki vsebujejo testosteron, bo 31. decembra 2015.

Na podlagi zgornje razprave je odbor PRAC menil, da je treba v informacije o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo testosteron in so odobrena v Evropski uniji, vključiti, da mora predpisovanje testosterona pri hipogonadizmu temeljiti na potrditvi kliničnih značilnosti in biokemijskih preiskavah. V informacije o zdravilu je treba vključiti podatke o kardiovaskularni varnosti in dobro dokumentiranih neželenih učinkih na krvni sistem, ki lahko prispevajo h kardiovaskularnemu tveganju. Podatki glede bolnikov, starejših od 65 let, so omejeni, kar bo vključeno v poglavje z opozorili v informacijah o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo testosteron.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo testosteron;
- odbor je upošteval študije, ki so povečale pomisleke glede povečanega tveganja kardiovaskularnih dogodkov, povezanih z zdravljenjem s testosteronom, in razpoložljive podatke iz kliničnih preskušanj, opazovalnih študij, metaanaliz, podatke iz obdobja trženja ter dodatno objavljene podatke;
- odbor je ugotovil, da razpoložljivi podatki o povečanem tveganju kardiovaskularnih dogodkov med zdravljenjem s testosteronom niso dosledni;
- odbor PRAC je ugotovil, da imajo nekatere študije metodološke omejitve. Nekatere študije so pokazale povečano tveganje, druge pa ne, zato niso podprle pomislekov;
- odbor PRAC je sklenil, da na podlagi celotnih trenutno razpoložljivih podatkov zadevno tveganje kardiovaskularnih neželenih dogodkov, povezanih z zdravljenjem s testosteronom, ostaja šibek pomislek. Odbor PRAC je izpostavil, da bodo na voljo druge študije;
- odbor je upošteval omejene razpoložljive podatke o zdravljenju s testosteronom pri hipogonadizmu, povezanem s starostjo, in pomanjkanje referenčnih vrednosti. Potrebne bodo dodatne študije, s katerimi bodo pridobili podatke o varnosti in učinkovitosti za to skupino bolnikov;
- odbor se je strinjal, da je treba v informacije o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo testosteron, vključiti trenutno vedenje o kardiovaskularnih tveganjih, povezanih z zdravljenjem s testosteronom, in priporočil spremembe v poglavjih 4.1 (terapevtske indikacije), 4.4 (opozorila in previdnostni ukrepi) in 4.8 (neželeni učinki) v povzetku glavnih značilnosti zdravila;
- odbor PRAC je prav tako sklenil, da morajo vsi imetniki dovoljenja za promet z zdravilom skrbno spremljati kardiovaskularno tveganje in ugotovitve, vključno z venskimi

trombemboličnimi dogodki, morebitnim(i) mehanizmom(i), vzorcem uporabe in neželenimi dogodki pri bolnikih, starejših od 65 let, opisati v naslednjem poročilu PSUR.

Na podlagi zgornje razprave je odbor PRAC priporočil spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo testosteron (glejte Prilogo I), ki so za ustrezna poglavja povzetka glavnih značilnosti zdravila ter navodila za uporabo navedene v Prilogi III in so predmet pogojev, določenih v Prilogi IV priporočila odbora PRAC.

Odbor PRAC je posledično zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo testosteron, še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo pogoji dovoljenj za promet z zdravili ter priporočene spremembe informacij o zdravilu.

2 – Podrobna obrazložitev znanstvenih razlogov za odstopanja od priporočila PRAC

Potem ko je pregledala priporočilo odbora PRAC, se je skupina CMDh strinjala s splošnimi znanstvenimi zaključki in podlago za priporočilo.

Vendar je skupina CMDh menila, da je potrebna sprememba navodila za uporabo, da se izboljša jasnost za bolnike, ki se morajo posvetovati z zdravnikom, če imajo visok krvni tlak oziroma če se zdravijo zaradi visokega krvnega tlaka. Skladno s tem se je spremenilo besedilo v poglavju 2 navodila za uporabo, kot je določeno v Prilogi III.

Sporazum skupine CMDh

CMDh je na podlagi preučitve priporočila, ki ga je dne 9. oktobra 2014 v skladu s členom 107k(1) in (2) Direktive 2001/83/ES podal PRAC, sprejela sporazum o spremembi dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo testosteron, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III, in pod pogoji, določenimi v Prilogi IV.

Časovni razpored za izvajanje sporazuma je opredeljen v Prilogi V.