



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 ноември 2014 г.
EMA/706140/2014

Няма убедителни доказателства за повишен риск от сърдечни проблеми при употреба на лекарства, съдържащи тестостерон

CMDh¹, регулаторен орган, представляващ държавите членки на ЕС, постигна единодушно съгласие, че липсват убедителни доказателства за повишен риск от сърдечни проблеми при употреба на лекарства, съдържащи тестостерон, при мъже, при които хормонът липсва (състояние, известно като хипогонадизъм). Информацията за продукта обаче трябва да се актуализира в съответствие с най-актуалните налични доказателства за безопасността и с предупрежденията относно необходимостта липсата на тестостерон да бъде потвърдена от наличието на признаци и симптоми и от лабораторни изследвания, преди мъжете да бъдат подложени на лечение с тези лекарства.

Становището на CMDh е вследствие на преглед на Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) на EMA, който разглежда риска от сериозни проблеми, засягащи сърцето и кръвообращението, по-специално сърдечни пристъпи при мъже, лекувани с тези лекарства. Прегледът е започнат, тъй като, въз основа на някои скорошни проучвания, са направени предположения за увеличаване на сърдечните проблеми при мъжете, вследствие употреба на тестостерон, в сравнение с тези, които не прилагат тестостерон. PRAC разгледа тези проучвания, заедно с наличните данни от други проучвания и анализи, и информацията за безопасността, събрана след пускането на пазара, и установи, че доказателствата за риска от сърдечни проблеми са неубедителни: някои проучвания предполагат повишен риск, докато други не, и някои от проучванията са имали проблеми с дизайна, което ограничава заключенията, които биха могли да се извлекат от тях. PRAC също така отбеляза, че липсата на тестостерон може да увеличи риска от сърдечни проблеми.

PRAC препоръчва актуализиране на информацията за продукта в съответствие с най-новите доказателства и осигуряване на предупреждения за тези, които биха могли да бъдат изложени на повишен риск от сърдечни проблеми. В информацията за продукта трябва да се изясни, че тестостеронът следва да се прилага само когато необичайно ниското ниво на хормона е било потвърдено от наличието на признаци и симптоми и съответните лабораторни изследвания. С възрастта се наблюдава естествен спад на нивата на тестостерона в известна степен, но прилагането на лекарства, съдържащи тестостерон, за възстановяването на нивата при здрави

¹ Координационна група за процедурата по взаимно признаване и за децентрализираната процедура — лекарствени продукти за хуманна употреба



възрастни мъже представлява неразрешена употреба в ЕС. Освен това PRAC смята, че рисковете от ефекти върху сърцето и кръвообращението, както и всякакви възможни механизми за такива ефекти, трябва да продължат да бъдат наблюдавани, и информацията от текущите проучвания да се предоставя като част от следващото редовно преразглеждане на безопасността (на което тези лекарства, подобно на всички лекарствени продукти в ЕС, подлежат).

CMDh е приел препоръките на PRAC с консенсус и сега, в съответствие с договорен график, те ще бъдат непосредствено изпълнени от държавите членки, където лекарствата са разрешени за употреба.

Информация за пациентите

- Тестостеронът е хормон, отговорен за нормалното развитие и функциониране на половата система при мъжете. Лекарства, съдържащи тестостерон, са лицензирани в ЕС за лечение на мъже с необичайно ниски нива на хормона (хипогонадизъм).
- Някои скорошни проучвания сочат, че употребата на тестостерон може да повиши риска от сърдечни пристъпи или други сериозни ефекти върху сърцето и кръвообращението при мъжете. Задълбочен преглед обаче не откри никакви убедителни доказателства, че това е така.
- Като предпазна мярка, информацията за продукта на тези лекарства ще се актуализира с най-новата информация относно рисковете, заедно с някои допълнителни предупреждения за безопасна употреба, и безопасността на лекарствата ще продължи да се следи отблизо.
- Пациентите, на които е предписан тестостерон, трябва да информират своите лекари, ако провеждат лечение за високо кръвно налягане, тъй като тестостеронът също може да повиши кръвното налягане.
- Информацията за продукта също ще бъде изменена, за да стане ясно, че тези лекарства трябва да се прилагат само при мъже, при които както признаците и симптомите, така и лабораторните изследвания потвърждават необичайно ниските нива на тестостерона.
- Няма много информация за употребата на лекарства, съдържащи тестостерон, при мъже над 65-годишна възраст. Нивото на тестостерона спада естествено с възрастта и лекарства, съдържащи тестостерон, не са одобрени за употреба в ЕС за увеличаване нивата на тестостерона при здрави възрастни мъже.
- Пациенти, които имат някакви притеснения относно лечението си, трябва да ги обсъдят със своя лекар или фармацевт.

Информация за медицинските специалисти

Лекарствени продукти, съдържащи тестостерон, са лицензирани в ЕС за лечение на мъжки хипогонадизъм. Съотношението полза/риск на тези лекарства е преразгледано след публикуваните напоследък доказателства, сочещи повишен риск от сърдечно-съдови събития, по-специално инфаркт на миокарда при мъже, лекувани с тестостерон.

- Въпреки че някои проучвания показват повишен риск от сърдечно-съдови събития при мъже, лекувани с тестостерон, според констатациите в литературата този риск не е постоянен. Вземайки предвид всички данни, сигналът за повишен сърдечно-съдов риск, свързан с употребата на тестостерон, остава слаб и неубедителен.

- Заместителната терапия с тестостерон трябва да се прилага само при дефицит на хормона, потвърден от клинични прояви и биохимични изследвания. Нивата на тестостерона след това трябва да се изследват редовно по време на лечението. Редовно наблюдение е необходимо и по отношение на хемоглобина, хематокрита, функцията на черния дроб и кръвния липиден профил.
- При пациенти, страдащи от тежка сърдечна, чернодробна или бъбречна недостатъчност или исхемична болест на сърцето, лечението с тестостерон може да причини сериозни усложнения, характеризирани с оток със или без конгестивна сърдечна недостатъчност. В този случай лечението трябва да се прекрати незабавно.
- Тъй като съществува вероятност тестостеронът да предизвика повишаване на кръвното налягане, при пациенти с предшестваща хипертония се препоръчва също да се подхожда с внимание.
- Има ограничени данни за безопасността и ефикасността на употребата на тези лекарства при пациенти над 65-годишна възраст. Трябва да се има предвид, че физиологичните нива на тестостерона намаляват в известна степен с възрастта, въпреки че в момента няма консенсус по отношение на съответните специфични за възрастта референтни стойности на тестостерона и прилагането на лекарства, съдържащи тестостерон, за увеличаване на тези нива при здрави възрастни мъже представлява неразрешена употреба в ЕС.

Промените в информацията за продукта за лекарства, съдържащи тестостерон, се основават на преглед на PRAC на налични данни от клинични изпитвания, обсервационни проучвания, мета-анализи, данни след пускането на пазара и допълнителни публикувани данни за сърдечно-съдови рискове, свързани с тестостероновата терапия.

- Някои от последните проучвания показват повишен риск от сърдечно-съдови събития при мъже, лекувани с тестостерон. По-специално, бяха изразени опасения по отношение на потенциално повишен риск от сърдечно-съдови събития, а именно инфаркт на миокарда при мъже, лекувани с тестостерон и с предшестващо сърдечно заболяване.¹⁻³
- Други констатации⁴⁻⁷ обаче не предоставят доказателства за връзка между тестостерона и сърдечно-съдовите събития и данните от мултинационално обсервационно регистрационно проучване (RHYME), разглеждащо резултатите по отношение на здравето на простатата при мъже, лекувани с тестостерон в продължение на 2 години, също показват сърдечно-съдови събития в рамките на очаквания обхват.
- Безопасността на лекарствата, съдържащи тестостерон, по отношение на сърдечно-съдовата система ще продължи да бъде наблюдавана и резултатите от текущите проучвания ще бъдат отразени в следващите редовни оценки на съотношението полза/риск, когато са налични.
- Липсват съответни данни за безопасността и ефикасността при пациенти с хипогонадизъм, свързан с възрастта, и за установени физиологични референтни стойности при по-възрастни пациенти, и са необходими по-нататъшни проучвания.

Литературна справка

1. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, *et al.* Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PLoS One* 2014; 9: e85805.

2. Vigen R, O'Donnell CI, Barón AE, *et al.* Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA* 2013; 310: 1829-36.
3. Xu L, Freeman G, Cowling BJ, *et al.* Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med* 2013; 11: 108.
4. Baillargeon J, Urban RJ, Kuo Y-F, *et al.* Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 1138-44.
5. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, *et al.* Cardiovascular risk associated with testosterone boosting medications: a systematic review and metaanalysis. *Expert Opin Drug Safety* 2014; 13: 1327-51.
6. 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), p. 238, abstract #1353. Available at: <https://www.aace.com/files/late-breaking-abstracts-2014.pdf>
7. Hildreth KL, Barry DW, Moreau KL, *et al.* Effects of testosterone and progressive resistance exercise in healthy, highly functioning older men with low-normal testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1891-1900.

Повече за лекарството

Лекарствата, съдържащи тестостерон, се използват за замяна на тестостерона при мъже с хипогонадизъм. Употребата на тестостерон при здрави възрастни мъже представлява неразрешена употреба в ЕС.

Лекарства, съдържащи тестостерон, са разрешени във всички държави членки на ЕС чрез национални процедури под различни търговски наименования. Предлагат се под различни лекарствени форми, напр. перорални капсули, имплантати за инжектиране под кожата и като пластири, гелове или разтвори, които се прилагат върху кожата.

Тестостеронът е хормон, известен като андроген, отговорен за развитието и поддържането на репродуктивната функция и половите белези при мъжете. При мъже с хипогонадизъм нивата на тестостерона са необичайно ниски, засягащи нормалното развитие и функция на половата система. Лекарствата, съдържащи тестостерон, действат чрез замяна на липсващия тестостерон, което помага за възстановяване на нормалните нива на хормона, за да се гарантира нормалното развитие и функция на половата система при мъжете. Възможните признаци и симптоми включват: непълно полово развитие, намалена сексуална функция, безплодие, умора, депресивно настроение, лека анемия, намалена мускулна маса и сила и увеличаване на телесните мазнини.

Повече за процедурата

На 27 март 2014 г. по искане на Естония е започнат преглед на тестостерона съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО. Той е вследствие на опасения във връзка със съобщения за нежелани реакции на тези лекарства върху сърцето.

Прегледът на данните е проведен първо от PRAC, Комитетът на ЕМА, отговорен за оценката на проблеми, свързани с безопасността на лекарствата за хуманна употреба. Препоръките на PRAC

са изпратени на CMDh, който прие окончателно становище. CMDh, орган, представляващ държавите членки на ЕС, е отговорен за осигуряване на хармонизирани стандарти за безопасност на лекарствата, одобрени чрез национални процедури в целия ЕС.

Тъй като становището на CMDh е прието с консенсус, сега то ще се изпълнява директно в съответствие с договорен график от държавите членки, където лекарствата са разрешени за употреба.

Свържете се с нашия пресслужител

Monika Benstetter

Тел: +44 (0)20 3660 8427

Ел. поща: press@ema.europa.eu