



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. listopadu 2014
EMA/706140/2014

Nejednoznačné důkazy o zvýšeném riziku srdečních problémů u léčivých přípravků obsahujících testosteron

Skupina CMDh¹, regulační orgán zastupující členské státy EU, se jednomyslně shodla, že neexistují jednoznačné důkazy o zvýšeném riziku srdečních problémů u léčivých přípravků obsahujících testosteron u mužů s nedostatkem tohoto hormonu (stavem známým jako hypogonadismus). Informace o přípravku je nicméně třeba aktualizovat tak, aby byly v souladu s posledními dostupnými důkazy o bezpečnosti a obsahovaly upozornění, že nedostatek testosteronu má být před zahájením léčby mužů těmito léčivými přípravky potvrzen na základě příznaků a symptomů i laboratorních testů.

Stanovisko skupiny CMDh vychází z přezkoumání provedeného Farmakovigilančním výborem pro posuzování rizik léčiv (PRAC), který se zaměřil na riziko závažných problémů postihujících srdce a krevní oběh, zejména srdečních příhod, u mužů léčených těmito přípravky. Toto přezkoumání bylo zahájeno proto, že některé nedávno provedené studie naznačují u mužů užívajících testosteron zvýšení výskytu srdečních problémů oproti mužům, kteří testosteron neužívají. Výbor PRAC posoudil tyto studie spolu s dostupnými údaji z dalších studií a analýz a s informacemi o bezpečnosti získanými od uvedení přípravku na trh a zjistil, že důkazy týkající se rizika srdečních problémů jsou nejednoznačné: některé studie naznačily zvýšené riziko, zatímco jiné studie nikoliv a některé ze studií měly problematický plán, což omezilo možnost vyvodit z nich závěry. Výbor PRAC rovněž uvedl, že riziko srdečních problémů může být zvýšeno samotným nedostatkem testosteronu.

Výbor PRAC doporučil aktualizovat informace o přípravku v souladu s posledními důkazy a přidat upozornění ohledně osob, které mohou být vystaveny zvýšenému riziku srdečních problémů. V informacích o přípravku je nutné jasně uvést, že testosteron se má užívat pouze v případech, kdy je abnormálně nízká hladina hormonu potvrzena na základě příznaků a symptomů i vhodných laboratorních testů. Hladina testosteronu s věkem přirozeně poněkud klesá, obnova těchto hladin u zdravých starších mužů ovšem není v EU schváleným použitím léčivého přípravku. Výbor PRAC dále usoudil, že rizika účinků na srdce a krevní oběh a jakýkoliv potenciální mechanismus těchto účinků je třeba nadále sledovat a že v rámci příštího pravidelného přezkoumání bezpečnosti (kterému tyto léčivé přípravky podléhají stejně jako všechny přípravky v EU) je třeba předložit informace z probíhajících studií.

Doporučení výboru PRAC byla skupinou CMDh jednomyslně schválena a budou nyní zavedena podle dohodnutého časového plánu přímo členskými státy, ve kterých jsou tyto léčivé přípravky schváleny.

¹ Koordinační skupina pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky



Informace pro pacienty

- Testosteron je hormon zodpovědný za normální mužský pohlavní vývoj a funkce. Léčivé přípravky obsahující testosteron jsou v EU schváleny k léčbě mužů s abnormálně nízkou hladinou hormonu (hypogonadismem).
- Některé nedávno provedené studie naznačily, že užívání testosteronu může u mužů zvyšovat riziko srdečních příhod nebo jiných závažných účinků na srdce a krevní oběh. Hloubkové přezkoumání nicméně nenašlo žádné přesvědčivé důkazy, že tomu tak skutečně je.
- Z bezpečnostních důvodů budou informace o přípravku u těchto léčivých přípravků aktualizovány podle posledních informací o rizicích a budou přidána upozornění týkající se bezpečného užívání a i nadále bude pečlivě sledována bezpečnost léčivých přípravků.
- Pacienti, kteří mají předepsaný testosteron, by měli své lékaře upozornit, pokud jsou léčeni na vysoký krevní tlak, protože testosteron může rovněž zvyšovat krevní tlak.
- V informacích o přípravku budou také provedeny potřebné úpravy, aby bylo jasné, že tyto léčivé přípravky smějí být podávány pouze u mužů, u nichž symptomy a příznaky i výsledky laboratorních testů potvrzují abnormálně nízkou hladinu testosteronu.
- U mužů nad 65 let věku neexistuje ohledně podávání léčivých přípravků obsahujících testosteron mnoho informací. Hladina testosteronu s věkem přirozeně klesá a léčivé přípravky obsahující testosteron nejsou v EU schváleny k použití ke zvyšování hladiny testosteronu u zdravých starších mužů.
- V případě jakýchkoliv obav ohledně své léčby by se pacienti měli obrátit na svého lékaře nebo lékárníka.

Informace pro zdravotnické pracovníky

Léčivé přípravky obsahující testosteron jsou v EU schváleny k léčbě hypogonadismu u mužů. Poté, co byly nedávno publikovány důkazy poukazující na zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod, zejména infarktu myokardu, u mužů léčených testosteronem, byl přezkoumán poměr přínosů a rizik těchto léčivých příznaků.

- I když některé studie ukazují u mužů léčených testosteronem zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod, výsledky v literatuře nejsou jednoznačné. Při zvážení všech údajů jsou proto náznaky zvýšeného kardiovaskulárního rizika spojeného s užíváním testosteronu i nadále slabé a nepřesvědčivé.
- Substituční léčba testosteronem se má podávat pouze v případě, že byla deficeience hormonu potvrzena klinickými projevy a biochemickým vyšetřením. Během léčby je poté třeba pravidelně sledovat hladinu testosteronu. Pravidelně je třeba sledovat také hemoglobin, hematokrit, jaterní funkce a lipidový profil v krvi.
- U pacientů trpících závažnou srdeční, jaterní nebo renální insuficiencí nebo ischemickou chorobou srdeční může léčba testosteronem způsobit závažné komplikace charakterizované edémem s městnavým srdečním selháním či bez něj. V takovém případě musí být léčba okamžitě ukončena.
- Opatrnosti je také třeba u pacientů s preexistující hypertenzí, protože testosteron může vést ke zvýšení krevního tlaku.
- U pacientů starších 65 let jsou zkušenosti s bezpečností a účinností užívání těchto léčivých přípravků omezené. Je třeba mít na paměti, že fyziologická hladina testosteronu s věkem poněkud

klesá, i když v současné době nepanuje ohledně odpovídajících věkově specifických referenčních hladin testosteronu shoda, a že podávání testosteronu za účelem zvýšení jeho hladin u zdravých starších mužů není v EU schváleným použitím.

Změny v informacích o přípravku u léčivých přípravků obsahujících testosteron vycházejí z přezkoumání dostupných údajů z klinických studií, observačních studií, metaanalýz, údajů z období po uvedení přípravku na trh a dalších publikovaných údajů týkajících se kardiovaskulárních rizik spojených s terapií testosteronem, provedeného výborem PRAC.

- Některé nedávno provedené studie ukazují zvýšené riziko kardiovaskulárních příhod u mužů léčených testosteronem. Objevily se zejména obavy týkající se možného zvýšení rizika kardiovaskulárních příhod, konkrétně infarktu myokardu, u mužů léčených testosteronem, kteří trpí preexistujícím onemocněním srdce.¹⁻³
- Další výsledky⁴⁻⁷ nicméně nepřinesly důkazy o souvislosti mezi testosteronem a kardiovaskulárními příhodami a údaje z mezinárodní observační studie údajů v registrech (RHYME), která hodnotila zdravotní dopady na prostatu u mužů léčených testosteronem po více než 2 roky, rovněž ukázaly výskyt kardiovaskulárních příhod v předpokládaném rozsahu.
- Kardiovaskulární bezpečnost léčivých přípravků obsahujících testosteron bude i nadále sledována a výsledky probíhajících studií budou použity v příštím pravidelném posouzení přínosů a rizik, pokud budou dostupné.
- Chybějí příslušné údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientů s hypogonadismem souvisejícím s věkem a stanovené fyziologické referenční hodnoty u starších pacientů a jsou nutné další studie.

Použitá literatura:

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. Dostupné na <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.

Další informace o léčivém přípravku

Léčivé přípravky obsahující testosteron se používají k substituci testosteronu u mužů s hypogonadismem. Podávání testosteronu u zdravých starších mužů není v EU schváleným použitím.

Ve všech členských státech EU byly léčivé přípravky obsahující testosteron registrovány národními postupy pod různými obchodními názvy. Jsou dostupné v různých lékových formách jako perorální tobolky, implantáty, které se injekčně vpravují pod kůži, a jako náplasti, gely nebo roztoky, které se aplikují na kůži.

Testosteron je hormon, známý jako androgen, zodpovědný za vývoj a udržování mužských reprodukčních funkcí a pohlavních znaků. U mužů s hypogonadismem je hladina testosteronu abnormálně nízká, což narušuje normální pohlavní vývoj a funkce. Léčivé přípravky obsahující testosteron fungují jako náhrada chybějícího testosteronu a pomáhají obnovit normální hladinu testosteronu a zajistit normální mužský pohlavní vývoj a funkce. Možné příznaky a symptomy zahrnují neúplný pohlavní vývoj, pokles pohlavních funkcí, infertilitu, únavu, depresivní náladu, mírnou anémii, snížené množství svalové hmoty a síly a zvýšené množství tukové tkáně.

Další informace o postupu

Přezkoumání testosteronu bylo zahájeno dne 27. března 2014 na žádost Estonska podle článku 31 směrnice 2001/83/ES. Vycházelo z obav, které vyplynuly ze zpráv o nežádoucích účincích těchto léčivých přípravků na srdce.

Přezkoumání těchto údajů nejprve provedl výbor PRAC, výbor agentury EMA zodpovědný za hodnocení otázek bezpečnosti u humánních léčivých přípravků. Doporučení výboru PRAC bylo zasláno skupině CMDh, která přijala konečné stanovisko. Skupina CMDh, orgán reprezentující členské státy EU, zodpovídá za zajištění sjednocených bezpečnostních standardů u léčivých přípravků registrovaných národními postupy v celé EU.

Jelikož bylo stanovisko skupiny CMDh jednomyslně přijato, budou nyní příslušná opatření zavedena podle schváleného časového plánu přímo členskými státy, ve kterých jsou léčivé přípravky registrovány.

Kontakt na naši tiskovou mluvčí

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu