



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 Νοεμβρίου 2014
EMA/706140/2014

Έλλειψη συνεκτικών αποδείξεων περί αυξημένου κινδύνου καρδιακών προβλημάτων με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τεστοστερόνη

Η CMDh¹, ο ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), συμφώνησε με συναίνεση ότι δεν υπάρχουν συνεκτικές αποδείξεις περί αυξημένου κινδύνου καρδιακών προβλημάτων με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν τεστοστερόνη σε άνδρες με έλλειψη της συγκεκριμένης ορμόνης (πάθηση γνωστή ως υπογοναδισμός). Ωστόσο, οι πληροφορίες του προϊόντος πρόκειται να επικαιροποιηθούν σύμφωνα με τις πλέον πρόσφατες διαθέσιμες αποδείξεις σχετικά με την ασφάλεια και θα προστεθούν προειδοποιήσεις ώστε να αναφέρεται ότι πριν από την έναρξη της θεραπείας με τα συγκεκριμένα φάρμακα σε άνδρες, η έλλειψη τεστοστερόνης πρέπει να επιβεβαιώνεται τόσο από τις ενδείξεις και τα συμπτώματα όσο και από εργαστηριακές δοκιμές.

Η γνώμη της CMDh είναι απόρροια της επανεξέτασης -από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης- Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA)- του κινδύνου σοβαρών προβλημάτων που αφορούν την καρδιά και το κυκλοφορικό σύστημα, ιδίως καρδιακές προσβολές, σε άνδρες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τα συγκεκριμένα φάρμακα. Αφορμή για την έναρξη της διαδικασίας επανεξέτασης ήταν ορισμένες μελέτες οι οποίες υποδήλωναν αύξηση του αριθμού των καρδιακών προβλημάτων σε άνδρες που χρησιμοποιούσαν τεστοστερόνη σε σύγκριση με άνδρες που δεν τη χρησιμοποιούσαν. Η PRAC εξέτασε τις μελέτες αυτές σε συνδυασμό με διαθέσιμα δεδομένα από άλλες μελέτες και αναλύσεις, καθώς και πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια που συγκεντρώθηκαν μετά τη διάθεση του προϊόντος στην αγορά, διαπίστωσε δε ότι οι αποδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο καρδιακών προβλημάτων δεν ήταν συνεπείς: ορισμένες μελέτες υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο ενώ άλλες όχι, ορισμένες δε εξ αυτών παρουσίαζαν προβλήματα στον σχεδιασμό τα οποία περιόριζαν τα πορίσματα που θα μπορούσαν να εξαχθούν. Η PRAC επεσήμανε επίσης ότι η έλλειψη τεστοστερόνης καθαυτή μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο καρδιακών προβλημάτων.

Η PRAC εισηγήθηκε την επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος σύμφωνα με τις τελευταίες αποδείξεις και τη διατύπωση προειδοποιήσεων σχετικά με τα άτομα που ενδέχεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιακών προβλημάτων. Στις πληροφορίες του προϊόντος πρέπει να αποσαφηνίζεται ότι η τεστοστερόνη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο όταν από τις ενδείξεις και τα συμπτώματα, αλλά και από τις κατάλληλες εργαστηριακές δοκιμές, έχει επιβεβαιωθεί μη φυσιολογικά χαμηλό επίπεδο της ορμόνης. Τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώνονται φυσιολογικά ελαφρώς με την πάροδο των ετών, αλλά η

¹ Συντονιστική Ομάδα για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία - φάρμακα για ανθρώπινη χρήση



αποκατάσταση των εν λόγω επιπέδων σε υγιείς άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας δεν αποτελεί εγκεκριμένη χρήση του φαρμάκου στην ΕΕ. Η PRAC έκρινε περαιτέρω ότι η παρακολούθηση των κινδύνων για την καρδιά και το κυκλοφορικό σύστημα, καθώς και οποιουδήποτε δυνητικού μηχανισμού αυτών των επιδράσεων, πρέπει να συνεχιστεί, οι δε πληροφορίες από τις εν εξελίξει μελέτες πρέπει να υποβληθούν στο πλαίσιο της επόμενης τακτικής επισκόπησης της ασφάλειας (η οποία προβλέπεται για τα εν λόγω φάρμακα, όπως και για όλα τα φάρμακα στην ΕΕ).

Οι συστάσεις της PRAC εγκρίθηκαν με συναίνεση από τη CMDh και θα εφαρμοσθούν πλέον, με βάση το συμφωνηθέν χρονοδιάγραμμα, σε όλα τα κράτη μέλη στα οποία είναι εγκεκριμένα τα φάρμακα.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Η τεστοστερόνη είναι ορμόνη υπεύθυνη για τη φυσιολογική σεξουαλική ανάπτυξη και λειτουργία των ανδρών. Τα φάρμακα που περιέχουν τεστοστερόνη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ για τη θεραπεία ανδρών με μη φυσιολογικά χαμηλά επίπεδα της ορμόνης (υπογοναδισμός).
- Ορισμένες πρόσφατες μελέτες υποδηλώνουν ότι η χρήση τεστοστερόνης ενδέχεται να αυξήσει στους άνδρες τον κίνδυνο καρδιακής προσβολής ή άλλων σοβαρών επιδράσεων στην καρδιά και στο κυκλοφορικό σύστημα. Ωστόσο, από την ενδελεχή επισκόπηση δεν προέκυψαν αδιάσειστες αποδείξεις για κάτι τέτοιο.
- Προληπτικά, οι πληροφορίες των συγκεκριμένων φαρμάκων θα επικαιροποιηθούν λαμβάνοντας υπόψη τις πρόσφατες πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους, ενώ παράλληλα θα διατυπωθούν πρόσθετες προειδοποιήσεις σχετικά με την ασφαλή χρήση, η δε ασφάλεια των φαρμάκων θα συνεχίσει να παρακολουθείται στενά.
- Οι ασθενείς στους οποίους συνταγογραφείται η τεστοστερόνη πρέπει να υπενθυμίζουν στον γιατρό τους εάν λαμβάνουν θεραπεία κατά της υπέρτασης, καθώς η τεστοστερόνη μπορεί να αυξήσει και την αρτηριακή πίεση.
- Επίσης, οι πληροφορίες του προϊόντος θα τροποποιηθούν για να αποσαφηνιστεί ότι τα εν λόγω φάρμακα πρέπει να χορηγούνται μόνο σε άνδρες στους οποίους τόσο οι ενδείξεις και τα συμπτώματα όσο και οι εργαστηριακές εξετάσεις επιβεβαιώνουν την ύπαρξη μη φυσιολογικών χαμηλών επιπέδων τεστοστερόνης.
- Δεν υπάρχουν πολλές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση φαρμάκων που περιέχουν τεστοστερόνη σε άνδρες ηλικίας άνω των 65 ετών. Τα επίπεδα τεστοστερόνης μειώνονται φυσιολογικά με την ηλικία και τα φάρμακα που περιέχουν τεστοστερόνη δεν είναι εγκεκριμένα στην ΕΕ για χρήση στην ενίσχυση των επιπέδων τεστοστερόνης σε υγιείς άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας.
- Οι ασθενείς που έχουν απορίες σχετικά με τη θεραπεία τους πρέπει να επικοινωνήσουν με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό τους.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

Τα φάρμακα που περιέχουν τεστοστερόνη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ για τη θεραπεία του ανδρικού υπογοναδισμού. Η σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω φαρμάκων επανεξετάστηκε μετά τη δημοσίευση πρόσφατων αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων, ιδίως εμφράγματος του μυοκαρδίου, σε άνδρες που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τεστοστερόνη.

- Παρότι ορισμένες μελέτες δείχνουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων σε άνδρες που έλαβαν θεραπεία με τεστοστερόνη, τα ευρήματα της βιβλιογραφίας είναι ανακόλουθα.

Λαμβανομένων υπόψη των δεδομένων στο σύνολό τους, τα επίπεδα ανησυχίας περί αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών συμβάντων λόγω θεραπείας με τεστοστερόνη είναι χαμηλά και αβέβαια.

- Η θεραπεία υποκατάστασης τεστοστερόνης πρέπει να χορηγείται μόνο σε περιπτώσεις επιβεβαιωμένης ορμονικής ανεπάρκειας η οποία βασίζεται τόσο στην κλινική εικόνα όσο και στις βιοχημικές εξετάσεις. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας τα επίπεδα τεστοστερόνης πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά, όπως επίσης και η αιμοσφαιρίνη, ο αιματοκρίτης, η ηπατική λειτουργία και η εικόνα των λιπιδίων στο αίμα.
- Σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια ή ισχαιμική καρδιακή νόσο, η θεραπεία με τεστοστερόνη μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές, όπως οίδημα με ή χωρίς συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται αμέσως.
- Προσοχή συνιστάται επίσης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα υπέρταση, καθώς η τεστοστερόνη ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση της αρτηριακής πίεσης.
- Η εμπειρία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της χρήσης των εν λόγω φαρμάκων σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών είναι περιορισμένη. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι τα φυσιολογικά επίπεδα τεστοστερόνης μειώνονται ελαφρώς με την πάροδο του χρόνου, μολονότι δεν υπάρχει επί του παρόντος συναίνεση σχετικά με τις κατάλληλες τιμές αναφοράς τεστοστερόνης ανάλογα με την ηλικία, η δε χρήση για την ενίσχυση των εν λόγω επιπέδων σε υγιείς άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας δεν αποτελεί εγκεκριμένη χρήση στην ΕΕ.

Οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος για τα φάρμακα που περιέχουν τεστοστερόνη βασίζονται στην επισκόπηση των διαθέσιμων δεδομένων από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης, μετα-αναλύσεις, από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας και από περαιτέρω δημοσιεύσεις σχετικά με τους καρδιαγγειακούς κινδύνους που συνδέονται με τη θεραπεία με τεστοστερόνη, την οποία διενήργησε η PRAC.

- Ορισμένες πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακών συμβάντων για άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με τεστοστερόνη είναι αυξημένος. Συγκεκριμένα, έχουν διατυπωθεί ανησυχίες σχετικά με τον πιθανό αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβάντων, ιδίως εμφράγματος του μυοκαρδίου, σε άνδρες με ιστορικό καρδιοπάθειας οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με τεστοστερόνη.¹⁻³
- Ωστόσο, άλλα ευρήματα ⁴⁻⁷ δεν παρέχουν αποδείξεις για κάποια συσχέτιση μεταξύ τεστοστερόνης και καρδιαγγειακών συμβάντων, τα δε δεδομένα από το μητρώο της πολυεθνικής μελέτης παρατήρησης (RHYME) που εξέτασε την πορεία της υγείας του προστάτη σε άνδρες οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με τεστοστερόνη για περισσότερο από 2 έτη υποδεικνύουν καρδιαγγειακά συμβάντα τα οποία εμπίπτουν εντός του αναμενόμενου εύρους.
- Η καρδιαγγειακή ασφάλεια των φαρμάκων που περιέχουν τεστοστερόνη θα συνεχίσει να τελεί υπό παρακολούθηση και τα ευρήματα των εν εξελίξει μελετών θα αποτυπωθούν στις επόμενες αξιολογήσεις της σχέσης οφέλους-κινδύνου, όταν αυτές καταστούν διαθέσιμες.
- Τα συναφή δεδομένα ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με συνδεόμενο με την ηλικία υπογοναδισμό και οι τεκμηριωμένες φυσιολογικές τιμές αναφοράς σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας είναι ελλιπή και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες.

Βιβλιογραφικές πηγές

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.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Τα φάρμακα που περιέχουν τεστοστερόνη χρησιμοποιούνται για την υποκατάσταση της τεστοστερόνης σε άνδρες με υπογοναδισμό. Η χρήση της τεστοστερόνης σε υγιείς άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας δεν αποτελεί εγκεκριμένη χρήση στην ΕΕ.

Τα φάρμακα που περιέχουν τεστοστερόνη έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ μέσω εθνικών διαδικασιών, με διάφορες εμπορικές ονομασίες. Διατίθενται υπό μορφή διαφόρων σκευασμάτων, όπως πόσιμα καψάκια, ενέσιμα εμφυτεύματα για υποδόρια χορήγηση, ως επιθέματα, γέλες ή διαλύματα για εφαρμογή στο δέρμα.

Η τεστοστερόνη είναι μια ορμόνη, γνωστή ως ανδρογόνο, η οποία είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη και διατήρηση της αναπαραγωγικής ικανότητας και των σεξουαλικών χαρακτηριστικών των ανδρών. Στους άνδρες με υπογοναδισμό, τα επίπεδα τεστοστερόνης είναι χαμηλά, γεγονός που επηρεάζει τη φυσιολογική σεξουαλική ανάπτυξη και λειτουργία. Τα φάρμακα που περιέχουν τεστοστερόνη δρουν αναπληρώνοντας την ανεπάρκεια τεστοστερόνης, βοηθώντας στην αποκατάσταση των φυσιολογικών επιπέδων τεστοστερόνης για τη διασφάλιση της φυσιολογικής σεξουαλικής ανάπτυξης και λειτουργίας των ανδρών. Στις πιθανές ενδείξεις και συμπτώματα περιλαμβάνονται η ατελής σεξουαλική ανάπτυξη, η σεξουαλική δυσλειτουργία, η υπογονιμότητα, η κόπωση, η κατάθλιψη, η ήπια αναιμία, η απώλεια μυϊκής μάζας, η μειωμένη δύναμη και το αυξημένο σωματικό λίπος.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Στις 27 Μαρτίου 2014, κατόπιν αιτήματος της Εσθονίας, κινήθηκε διαδικασία επανεξέτασης της τεστοστερόνης, σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, μετά από τις ανησυχίες που διατυπώθηκαν σχετικά με αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών των εν λόγω φαρμάκων στην καρδιά.

Την επανεξέταση των δεδομένων αυτών διενήργησε αρχικά η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), η αρμόδια επιτροπή του EMA για την αξιολόγηση της ασφάλειας των φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση. Οι συστάσεις της PRAC υποβλήθηκαν στη CMDh, η οποία εξέδωσε οριστική γνώμη. Η CMDh, οργανισμός που εκπροσωπεί τα κράτη μέλη της ΕΕ, είναι υπεύθυνη για τη διασφάλιση εναρμονισμένων προτύπων ασφάλειας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που λαμβάνουν άδεια κυκλοφορίας μέσω εθνικών διαδικασιών στην ΕΕ.

Καθώς η γνώμη της CMDh εγκρίθηκε με συναίνεση, θα εφαρμοσθεί από τα κράτη μέλη στα οποία κυκλοφορούν τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα βάσει του συμφωνηθέντος χρονοδιαγράμματος.

Για επικοινωνία με τους εκπροσώπους τύπου του Οργανισμού

Monika Benstetter

Τηλ: +44 (0)20 3660 8427

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: press@ema.europa.eu