

21. november 2014
EMA/706140/2014

Testosterooni sisaldavatest ravimitest tingitud südameprobleemide suurenenud riski kohta järjepidevate tõendite puudumine

ELi liikmesriike esindav ravimite reguleerimise organ inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostöörühm¹ jõudis üksmeelsele järeldusele, et puuduvad järjepidevad tõendid südameprobleemide suurenenud riski kohta testosterooni sisaldavate ravimite kasutamisel hormoonpuudulikkusega (seisund, mida nimetatakse hüpogonadismiks) meestel. Ravimiteavet tuleb siiski ajakohastada koostöös uusimate kättesaadavate ohutustõenditega ja lisada hoiatused, et enne meeste ravimist nende ravimitega peab testosteroonipuudus olema kinnitatud tunnuste, sümptomite ja laborianalüüsidega.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostöörühma seisukoht toetub läbivaatamisele, mille viis läbi Euroopa Raviameti ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee, kes uuris südant ja vereringet mõjutavate raskete probleemide, eelkõige südameinfarkti riski kõnealuste ravimitega ravitud meestel. Läbivaatamine algatati mõnede hiljutiste uuringute tõttu, milles osutatakse südameprobleemide esinemissageduse suurenemisele testosterooni kasutaval meestel võrreldes meestega, kes seda ei kasuta. Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee arutas neid uuringuid koos teistest uuringutest ja analüüsist kättesaadava teabega ja alates turustamisest kogutud ohutusandmetega, ning leidis, et südameprobleemide tekke riski tõendid ei ole järjepidevad: mõned uuringud näitasid suurenenud riski, teised aga mitte, ning mõnes uuringus oli probleeme ülesehitusega, mis seadis piirangud järeldustele, mida neist saaks tuletada. Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee märkis ka, et testosteroonipuudus ise võib samuti südameprobleemide tekke riski suurendada.

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitas ajakohastada ravimiteavet koostöös uusimate tõenditega ja lisada hoiatused patsientidele, kellel võib olla südameprobleemide tekke suurenenud risk. Ravimiteabes tuleb selgelt märkida, et testosterooni tuleks kasutada ainult siis, kui tunnused ja sümptomid ning asjakohased laborianalüüsid on kinnitanud hormooni erakordselt madalat sisaldust. Testosterooni sisaldus väheneb loomulikult mõnevõrra vanuse suurenedes, kuid testosterooni sisalduse taastamine tervetel eakamatel meestel ei ole selle ravimi lubatud kasutusviis Euroopa Liidus. Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee leidis veel, et südamele ja vereringele avalduva toime riski ja sellise toime kõiki võimalikke mehhanisme tuleb jätkuvalt jälgida ning

¹ Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koostöörühm.

käimasolevate uuringute teave tuleb esitada järgmises perioodilise ohutusaruande ülevaates (mida nende ravimite, nagu kõigi ravimite suhtes ELis kohaldatakse).

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm kinnitas konsensuse alusel ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel ja nüüd rakendavad müügiloaga liikmesriigid neid otse kokkulepitud ajakava kohaselt.

Patsienditeave

- Testosteroon on hormoon, mis tingib meeste normaalse seksuaalse arengu ja seksuaalfunktsiooni. Testosterooni sisaldavad ravimid on ELis litsentsitud nende meeste raviks, kellel on hormooni ebanormaalselt vähe (hüpogonadism).
- Mõnes hiljutises uuringus on osutatud, et testosterooni kasutamine võib suurendada mehe südameinfarkti või südamele ja vereringele mõjuvate teiste raskete toimete riski. Põhjaliku läbivaatamise käigus ei leitud aga sellekohaseid veenvaid tõendeid.
- Ettevaatusabinõuna ajakohastatakse ravimiteavet uusima riskiteabega ja mõnede lisahoiatustega ohutuks kasutamiseks ning ravimite ohutust jälgitakse jätkuvalt suure tähelepanuga.
- Patsiendid, kellele on testosteroon välja kirjutatud, peavad oma arstile meelde tuletama, kui nad saavad kõrge vererõhu vastast ravi, sest testosteroon võib samuti vererõhku tõsta.
- Samuti muudetakse ravimiteavet, märkides selgelt, et neid ravimeid tohib anda ainult meestele, kellel tunnused ja sümptomid ning laborianalüüsid kinnitavad testosterooni ebanormaalselt vähest sisaldust.
- Testosterooni sisaldavate ravimite kasutamise kohta vanematel kui 65-aastastel meestel ei ole kuigi palju teavet. Testosterooni sisaldus väheneb vananedes loomulikult ja testosterooni sisaldavad ravimid ei ole ELis heaks kiidetud testosterooni sisalduse suurendamiseks tervetel eakamatel meestel.
- Küsimuste korral peaksid patsiendid pidama nõu oma arsti või apteekriga.

Tervishoiutöötajate teave

Testosterooni sisaldavad ravimid on litsentsitud ELis meeste hüpogonadismi raviks. Nende ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal vaadati läbi pärast testosterooniga ravitud meestel kardiovaskulaarsete juhtude suurenenud riskile, eriti müokardiinfarktile osutavate hiljutiste tõendite avaldamist.

- Kuigi mõned uuringud näitavad testosterooniga ravitud meestel kardiovaskulaarsete juhtude suurenenud riski, ei ole teaduskirjanduse andmed järjepidevad. Võttes arvesse kõiki andmeid, on signaal testosterooni kasutamisega seotud suurenenud kardiovaskulaarse riski kohta endiselt nõrk ja ebaselge.
- Testosteroonasendusravi tuleks teha vaid juhul, kui hormooni puudust on kinnitanud kliinilised tunnused ja biokeemilised analüüsid. Testosterooni sisaldust tuleb jälgida nii ravi alguses kui ka regulaarsete vaheaegade järel ravi ajal. Samuti tuleb regulaarselt jälgida hemoglobiini ja hematokriti sisaldust, maksatalitlust ja vere lipiidide profiili.
- Raske südame-, maksa- või neerupuudulikkusega või südame isheemiatõvega patsientidel võib testosteroonravi tekitada raskeid tüsistusi, millele on iseloomulik turse koos südame paispuudulikkusega või ilma. Sellisel juhul tuleb ravi kohe lõpetada.

- Soovitatav on olla ettevaatlik ka hüpertensiooniga patsientide korral, sest testosteroon võib põhjustada vererõhu suurenemist.
- Nende ravimite kasutamise efektiivsus- ja ohutusandmed vanematel kui 65-aastastel patsientidel on piiratud. Meeles tuleb pidada, et testosterooni füsioloogiline sisaldus vanuse suurenedes mõnevõrra väheneb, kuid praegu puudub üksmeel testosterooni vanusepõhistes kontrollväärtustes ning ravimi kasutamine tervete eakamate meeste testosteroonisisalduse suurendamiseks ei ole ELis lubatud.

Testosterooni sisaldavate ravimite ravimiteabe muudatused põhinevad testosteroonraviga seotud kardiovaskulaarsete riskide andmetel, mis saadi kliinilistest uuringutest, vaatlusuuringutest, metaanalüüsides, turustamisjärgsetest teadetest ja muust avaldatud kirjandusest ja mille vaatas läbi ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee.

- Mõnest uuringust nähtub kardiovaskulaarsete juhtude suurenenud risk testosterooniga ravitud meestel. On tekkinud probleeme seoses kardiovaskulaarsete juhtude, nimelt müokardiinfarkti riski võimaliku suurenemisega meestel, keda ravitakse testosterooniga ja kellel juba on südamehaigus.¹⁻³
- Teised tulemused⁴⁻⁷ aga ei tõenda testosterooni ja kardiovaskulaarsete juhtude seost ning testosterooniga ravitud meeste eesnäarmega seotud tervisenäitajaid üle 2 aasta jälginud rahvusvahelisest vaatlusuuringust (RHYME) saadud andmed osutavad samuti, et kardiovaskulaarsete juhtude sagedus jääb eeldatud vahemikku.
- Testosterooni sisaldavate ravimite kardiovaskulaarset ohutust jälgitakse edasi ja toimuvate uuringute kättesaadavaid tulemusi kajastatakse perioodilistes ohutusaruannetes.
- Puuduvad asjakohased andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta vanusega seotud hüpogonadismiga patsientidel ja kindlaks määratud füsioloogilised kontrollväärtused vanematel patsientidel ning vaja on täiendavaid uuringuid.

Viited

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. Vt: <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.

Ravimi lisateave

Testosterooni sisaldavaid ravimeid kasutatakse testosterooni asendamiseks hüpogonadismiga meestel. Testosterooni kasutamine tervetel eakamatel meestel ei ole ELis lubatud.

Testosterooni sisaldavad ravimid on kõigis ELi liikmesriikides heaks kiidetud riikliku menetlusega eri kaubanduslike nimetuste all. Ravimeid turustatakse erinevates ravimvormides, nagu suukaudsed kapslid, naha alla süstitavad implantaadid, plaastrid, geelid või nahale kantavad lahused.

Testosteroon on hormoon, tuntud kui androgeen, mis tingib meeste reproduktiivfunktsiooni ja sugutunnuste väljaarenemise ja säilimise. Hüpogonadismiga meestel on testosterooni sisaldus ebanormaalselt väike, mõjutades normaalset seksuaalset arengut ja seksuaalfunktsiooni. Testosterooni sisaldavad ravimid toimivad, asendades puuduva testosterooni, aidates taastada testosterooni normaalse sisalduse ja tagada normaalse seksuaalse arengu ja seksuaalfunktsiooni meestel. Võimalikud tunnused ja sümptomid on muu hulgas puudulik seksuaalne areng, vähenenud seksuaalfunktsioon, viljatus, väsimus, meeleolu langus, kerge aneemia, vähenenud lihasmass ja -jõud ning suurenenud keharasva hulk.

Menetluse lisateave

27. märtsil 2014 algatati Eesti taotlusel testosterooni sisaldavate ravimite direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohane hindamine. Selles käsitletakse probleeme seoses teadetega nende ravimite südamele avalduvate kõrvalnähtudega.

Need andmed vaatas kõigepealt läbi ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee, EMA inimravimite ohutusega seotud küsimuste hindamise eest vastutav komitee. Komitee soovitusel saadeti inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühmale, kes võttis vastu lõpliku seisukoha. Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm on Euroopa Liidu liikmesriike esindav organ ja vastutab ühtlustatud ohutusstandardite tagamise eest ravimitele, mis on saanud Euroopa Liidus müügiloa riiklike menetluste kaudu.

Et inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste töörühma seisukoht võeti vastu konsensuse alusel, rakendavad ravimi müügiloaga liikmesriigid selle otse.

EMA pressiesindaja

Monika Benstetter

Tel +44 (0)20 3660 8427

E-post: press@ema.europa.eu