



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. marraskuuta 2014
EMA/706140/2014

Ei johdonmukaista näyttöä testosteronilääkkeisiin liittyvästä suurentuneesta sydänongelmien riskistä

CMDh¹, EU:n jäsenvaltioita edustava lääkevalvontaviranomainen, on päättänyt yksimielisesti, ettei testosteronilääkkeisiin liittyvästä suurentuneesta sydänongelmien riskistä ole johdonmukaista näyttöä. Näitä lääkkeitä käyttävät miehet, joilla on testosteronihormonin puutos (sairaus nimeltä hypogonadismi). Valmistetiedot on kuitenkin päivitettävä uusimpien turvallisuudesta saatavilla olevien tietojen mukaisesti, ja niihin on lisättävä varoituksia siitä, että ennen kuin miehiä aletaan hoitaa näillä lääkkeillä, testosteronin puutos on vahvistettava varmentamalla sen merkit ja oireet ja tekemällä laboratoriokokeet.

CMDh:n kanta noudattaa Euroopan lääkeviraston lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRACin) arviointia, jossa tarkasteltiin sydämeen ja verenkiertoon kohdistuvien vakavien ongelmien, erityisesti sydänkohtausten, riskiä näillä lääkkeillä hoidettavilla miehillä. Arviointi aloitettiin, koska muutamissa viimeaikaisissa tutkimuksissa oli viitteitä siitä, että sydänongelmat olisivat lisääntyneet testosteronia käyttävillä miehillä verrattuna miehiin, jotka eivät käytä sitä. PRAC tarkasteli näitä tutkimuksia yhdessä muista tutkimuksista ja analyysistä saatujen tietojen sekä lääkkeen markkinoille tulon jälkeen kerättyjen turvallisuustietojen kanssa, ja katsoi, että näyttö sydänongelmien riskistä oli epäjohdonmukaista: joidenkin tutkimusten mukaan riski oli suurentunut, kun taas toisten tutkimusten mukaan näin ei ollut, ja joissakin tutkimuksissa oli rakenteellisia ongelmia, mikä rajoitti sitä, millaisia päätelmiä näistä tutkimuksista voitiin tehdä. Lisäksi PRAC totesi, että testosteronin puutos voi jo sinänsä lisätä sydänongelmien riskiä.

PRAC suositteli, että valmistetiedot päivitetään uusimman näytön mukaisesti ja että niihin lisätään varoituksia siitä, keillä sydänongelmien riski saattaa olla suurentunut. Valmistetiedoista olisi käytävä selväksi, että testosteronia saa käyttää vain, kun hormonin epätavallisen pieni pitoisuus on ensin vahvistettu todentamalla sen merkit ja oireet ja tekemällä laboratoriokokeet. Testosteronipitoisuus pienenee luonnollisesti jonkin verran iän myötä, mutta suurempien pitoisuuksien palauttaminen terveillä vanhemmilla miehillä ei sisälly lääkkeen hyväksyttyihin käyttöaiheisiin EU:ssa. PRAC katsoi myös, että sydämeen ja verenkiertoon kohdistuvien vaikutusten riskejä sekä tällaisten vaikutusten mekanismeja on edelleen seurattava, ja seuraavassa määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa (joka koskee näitä lääkkeitä, kuten kaikkia muitakin lääkkeitä EU:ssa) on annettava tietoa meneillään olevista tutkimuksista.

¹ Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä – ihmislääkkeet.



CMDh on hyväksynyt PRACin suositukset yksimielisesti, ja ne pannaan nyt sovitun aikataulun mukaisesti suoraan täytäntöön niissä jäsenvaltioissa, joissa lääkkeitä on hyväksytty.

Tietoa potilaille

- Testosteroni on hormoni, joka vaikuttaa miesten normaaliin seksuaaliseen kehitykseen ja toimintakykyyn. Testosteronia sisältäviä lääkkeitä on hyväksytty EU:ssa käytettäväksi niiden miesten hoidossa, joilla hormonin pitoisuus on epätavallisen pieni (hypogonadismi).
- Joidenkin viimeaikaisten tutkimusten mukaan testosteronin käyttö saattaa lisätä sydänkohtausten tai muiden sydämeen ja verenkiertoon kohdistuvien vakavien haittavaikutusten riskiä miehillä. Perusteellisessa arvioinnissa ei kuitenkaan löydetty johdonmukaista näyttöä siitä, että näin olisi.
- Varotoimena näiden lääkkeiden valmistetiedot kuitenkin päivitetään uusimpien riskejä koskevien tietojen mukaisesti, ja niihin lisätään myös turvallista käyttöä edistäviä varoituksia. Lääkkeiden turvallisuuden tiivistä seurantaa jatketaan.
- Potilaiden, joille määrätään testosteronia, on muistettava kertoa lääkärille, jos heitä hoidetaan korkean verenpaineen vuoksi, koska testosteroni saattaa kohottaa verenpainetta.
- Valmistetietoja muutetaan myös selventämällä, että näitä lääkkeitä tulee määrätä vain miehille, joilla epätavallisen pieni testosteronipitoisuus on vahvistettu varmistamalla sen merkit ja oireet ja ottamalla laboratoriokokeet.
- Testosteronilääkkeiden käytöstä yli 65-vuotiailla miehillä ei ole paljon tietoa. Testosteronipitoisuus pienenee luonnollisesti iän myötä, eikä testosteronia sisältäviä lääkkeitä ole hyväksytty EU:ssa terveiden vanhempien miesten testosteronipitoisuuden suurentamiseen.
- Jos potilailla on kysyttävää hoidostaan, heidän tulee ottaa yhteyttä lääkäriin tai apteekin henkilökuntaan.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

Testosteronia sisältäviä lääkkeitä on hyväksytty EU:ssa miesten hypogonadismin hoitoon. Näiden lääkkeiden hyöty-riskisuhdetta on arvioitu sen vuoksi, että hiljattain on julkaistu näyttöä siitä, että kardiovaskulaaristen tapahtumien, etenkin sydäninfarktin, riski olisi suurentunut testosteronia käyttävillä miehillä.

- Vaikka jotkin tutkimukset osoittavat, että kardiovaskulaaristen tapahtumien riski on suurentunut testosteronilla hoidettavilla miehillä, kirjallisuudessa esitetyt löydökset eivät osoita sitä kuitenkaan johdonmukaisesti. Kun otetaan huomioon kaikki tiedot, testosteronin käyttöön liittyvästä suurentuneesta kardiovaskulaarisesta riskistä kertova signaali on heikko, eikä sen perusteella voida tehdä vankkoja päätelmiä.
- Testosteronikorvaushoitoa tulee antaa vain, kun hormonin puutos on vahvistettu kliinisin merkein ja biokemiallisin kokein. Testosteroniarvoja on seurattava säännöllisesti hoidon aikana. Lisäksi hemoglobiinia, hematokriittiä, maksan toimintaa ja veren rasvaprofiilia on seurattava säännöllisesti.
- Potilailla, joilla on vaikea sydämen, maksan tai munuaisten vajaatoiminta tai iskeeminen sydänsairaus, testosteronihoito voi aiheuttaa vakavia komplikaatioita, kuten turvotusta, johon liittyy kongestiivinen sydämen vajaatoiminta tai ei liity sitä. Tällöin hoito on lopetettava välittömästi.

- Myös verenpainetautia sairastavien potilaiden kanssa on syytä olla varovainen, koska testosteroni saattaa kohottaa verenpainetta.
- Näiden lääkkeiden käytön turvallisuudesta ja tehosta yli 65-vuotiailla potilailla on vähän kokemusta. Onkin muistettava, että normaali testosteronipitoisuus pienenee jonkin verran iän myötä, joskaan tällä hetkellä ei ole yksimielisyyttä siitä, mitkä ovat testosteronin asianmukaiset ikäkohtaiset viitearvot. Näiden pitoisuuksien suurentaminen terveillä vanhemmilla miehillä ei sisälly testosteronilääkkeiden hyväksyntyyhin käyttöaiheisiin EU:ssa.

Testosteronilääkkeiden valmistetietoihin tehtävät muutokset perustuvat PRACin tekemään arviointiin, jossa se tarkasteli kliinistä tutkimuksista, havainnoivista tutkimuksista, meta-analyysistä, markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista ja muista julkaisuista saatuja tietoja testosteronihoitoon liittyvistä kardiovaskulaarisista riskeistä.

- Jotkin viimeaikaiset tutkimukset ovat osoittaneet, että kardiovaskulaaristen tapahtumien riski on suurentunut testosteronilla hoidetuilla miehillä. Erityisesti huolta aiheutti mahdollisesti suurentunut kardiovaskulaaristen tapahtumien, etenkin sydäninfarktin, riski miehillä, joita hoidetaan testosteronilla ja joilla on jokin sydänsairaus.¹⁻³
- Muut löydökset⁴⁻⁷ eivät kuitenkaan vahvistaneet näyttöä testosteronin ja kardiovaskulaaristen tapahtumien välisestä yhteydestä, ja monikansallisesta havainnoivasta rekisteritutkimuksesta (RHYME), jossa tarkasteltiin eturauhasen terveyteen liittyviä tuloksia miehillä, joita oli hoidettu testosteronilla yli kaksi vuotta, saatujen tietojen mukaan kardiovaskulaariset tapahtumat olivat ennustettujen rajojen sisällä.
- Testosteronilääkkeiden kardiovaskulaarisen turvallisuuden seurantaa jatketaan, ja meneillään olevien tutkimusten tulokset otetaan huomioon seuraavissa säännöllisissä hyöty-riskiarvioinneissa, kunhan tulokset ovat saatavilla.
- Oleellista turvallisuuteen ja tehoon liittyvää tietoa potilailta, joilla on ikään liittyvä hypogonadismi, ei ole, eikä myöskään tietoa siitä, mitkä ovat vakiintuneet viitearvot vanhemmilla potilailla, joten lisää tutkimuksia tarvitaan.

Viitteet:

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. Saatavana osoitteessa: <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.

Lisätietoja lääkkeestä

Testosteronia sisältäviä lääkkeitä käytetään testosteronin korvaamiseen miehillä, joilla on hypogonadismi. Testosteronin käyttö terveillä vanhemmilla miehillä ei ole hyväksytty käyttöaihe EU:ssa.

Testosteronia sisältäviä lääkkeitä on hyväksytty kaikissa EU:n jäsenvaltioissa kansallisten menettelyjen kautta eri kauppanimillä. Niitä on saatavana erityyppisinä valmisteina, kuten suun kautta otettavina kapseleina, ihon alle injektoitavina implantteina sekä iholle laitettavina tarroina, geeleinä tai liuoksina.

Testosteroni on mieshormoni, joka vastaa miesten lisääntymiskyvyn ja sukupuoliominaisuuksien kehittymisestä ja säilymisestä. Hypogonadismia sairastavien miesten testosteronipitoisuus on epätavallisen pieni, mikä vaikuttaa normaaliin seksuaaliseen kehitykseen ja toimintakykyyn. Testosteronia sisältävät lääkkeet vaikuttavat korvaamalla puuttuvan testosteronin ja auttamalla säilyttämään sen normaalin pitoisuuden. Näin voidaan varmistaa miesten normaali seksuaalinen kehitys ja toiminta. Testosteronipuutoksen mahdollisia merkkejä ja oireita ovat epätäydellinen seksuaalinen kehitys, heikentynyt seksuaalinen toimintakyky, hedelmättömyys, väsymys, alakuloisuus, lievä anemia, lihasmassan ja voiman vähentyminen sekä kehon lisääntynyt rasvapitoisuus.

Lisätietoja menettelystä

Testosteronin arviointi aloitettiin 27. maaliskuuta 2014 Viron pyynnöstä direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan nojalla. Menettelyn perusteena olivat näiden lääkkeiden sydämeen kohdistuvia sivuvaikutuksia käsittelevistä raporteista nousseet huolenaiheet.

Nämä tiedot arvioi ensin PRAC, Euroopan lääkeviraston komitea, joka vastaa ihmisille tarkoitettujen lääkkeiden turvallisuuteen liittyvien ongelmien arvioinnista. PRACin suositukset lähetettiin CMDh:lle, joka laati lopullisen lausunnon. CMDh, EU:n jäsenvaltioita edustava elin, vastaa kansallisten myyntilupamenettelyjen kautta hyväksyttyjen lääkkeiden turvallisuusvaatimusten yhtenäistämisen varmistamisesta Euroopan unionissa.

Koska CMDh:n lausunto hyväksyttiin yksimielisesti, se pannaan nyt sovitun aikataulun mukaisesti suoraan täytäntöön niissä jäsenvaltioissa, joissa näitä lääkkeitä on hyväksytty.

Tiedottajiemme yhteystiedot

Monika Benstetter

Puhelin +44 (0)20 3660 8427

Sähköpostiosoite: press@ema.europa.eu