



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. studeni 2014.
EMA/706140/2014

Nekonzistentni dokazi o povišenom riziku od srčanih problema s lijekovima koji sadrže testosteron

CMDh¹, regulatorno tijelo koje predstavlja države članice EU-a, odlučilo je konsenzusom da ne postoje konzistentni dokazi o povećanom riziku od srčanih problema povezani s lijekovima koji sadrže testosteron u muškaraca kojima nedostaje hormon (stanje poznato pod nazivom hipogonadizam). No, informacije o lijeku trebaju biti ažurirane kako bi bile u skladu s najnovijim dostupnim dokazima o sigurnoj primjeni, te sadržavale upozorenja da se manjak testosterona treba potvrditi znakovima i simptomima te laboratorijskim testovima prije primjene terapije ovim lijekovima u muškaraca.

Mišljenje CMDh-a doneseno je nakon pregleda Odbora za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) pri EMA-i koji je razmotrio rizik od ozbiljnih problema koji utječu na srce i cirkulaciju, posebice infarkt miokarda, u muškaraca liječenih ovim lijekovima. Pregled je započet zato što su pojedina novija ispitivanja navodila povećanje broja srčanih problema u muškaraca koji su koristili testosteron u odnosu na muškarce koji ga nisu koristili. PRAC je razmotrio ova ispitivanja zajedno s dostupnim podacima iz drugih ispitivanja i analiza, a informacije o sigurnoj primjeni prikupljene su od trenutka stavljanja lijeka u promet. Utvrđeno je da su dokazi vezani uz rizik od srčanih problema nekonzistentni: pojedina ispitivanja ukazuju na povišeni rizik, dok druga nisu potvrdila taj rizik. U pojedinim ispitivanjima problem je predstavljao dizajn kojim su ograničeni zaključci koji su se mogli donijeti na temelju ispitivanja. PRAC je također napomenuo da bi i manjak testosterona kao takav mogao također povećati rizik od srčanih problema.

PRAC je preporučio ažuriranje informacija o lijeku u skladu s najnovijim dokazima te navođenje upozorenja za osobe koje bi mogle biti izložene povišenom riziku od srčanih problema. U informacijama o lijeku treba jasno navesti da se testosteron treba primjenjivati samo u slučajevima kada su potvrđene abnormalno niske razine hormona, i to znakovima, simptomima i odgovarajućim laboratorijskim testovima. Razine testosterona prirodno se snižavaju tijekom godina, no ponovna uspostava tih razina u zdravih starijih muškaraca ne smatra se odobrenom primjenom ovog lijeka u EU-u. Nadalje, PRAC je zaključio kako se rizici djelovanja na srce i cirkulaciju, te mogući mehanizmi djelovanja trebaju i dalje pratiti, te da se informacije iz ispitivanja u tijeku trebaju dostaviti kao dio sljedećeg redovitog pregleda sigurne primjene (kojem podliježu ovi lijekovi, poput svih lijekova u EU-u).

¹ Koordinacijska grupa za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove



CMDh je konsenzusom potvrdio preporuke PRAC-a, te će one sada biti izravno primijenjene u skladu s usuglašenim rasporedom u državama članicama u kojima je lijek odobren.

Informacije za bolesnike

- Testosteron je hormon odgovoran za normalni spolni razvoj i spolnu funkciju muškaraca. Lijekovi koji sadrže testosteron odobreni su za primjenu u EU-u za liječenje muškaraca s abnormalno niskim koncentracijama hormona (hipogonadizam).
- Pojedina novija ispitivanja ukazuju da bi primjena testosterona mogla povećati rizik u muškaraca od infarkta miokarda ili drugih ozbiljnih nuspojava vezanih za srce i cirkulaciju. No, dubinskim pregledom nije pronađen jednoznačan dokaz koji bi to potvrdio.
- Kao mjera opreza, informacije o lijeku za ove lijekove treba ažurirati najnovijim informacijama o rizicima zajedno s pojedinim drugim dodatnim upozorenjima o sigurnoj primjeni, te se sigurnosna primjena lijekova i dalje treba pažljivo nadzirati.
- Bolesnici kojima se propisuje testosteron trebaju podsjetiti svoje liječnike da primaju terapiju za povišeni krvni tlak jer testosteron može također povisiti krvni tlak.
- Informacije o lijeku treba također izmijeniti kako bi bilo jasno da se ovi lijekovi trebaju primjenjivati samo u muškaraca u kojih znakovi i simptomi te laboratorijski testovi potvrđuju abnormalno niske koncentracije testosterona.
- Nema mnogo dostupnih informacija o primjeni lijekova koji sadrže testosteron u muškaraca starijih od 65 godina. Koncentracija testosterona prirodno se snižava s godinama, te lijekovi koji sadrže testosteron nisu odobreni u EU-u za podizanje razina testosterona u zdravih starijih muškaraca.
- Bolesnici koji imaju bilo kakvih razloga za zabrinutost u vezi s terapijom trebaju se obratiti svojem liječniku ili ljekarniku.

Informacije za zdravstvene djelatnike

Lijekovi koji sadrže testosteron odobreni su u EU-u za liječenje hipogonadizma u muškaraca. Omjer koristi i rizika tih lijekova pregledan je nakon nedavno objavljenih dokaza koji su istaknuli povišeni rizik od kardiovaskularnih događaja, posebice infarkta miokarda, u muškaraca liječenih testosteronom.

- Iako pojedina ispitivanja potvrđuju povišeni rizik od kardiovaskularnih događaja u muškaraca liječenih testosteronom, dokazi u literaturi ne potvrđuju to konzistentno. Uzimajući u obzir sve podatke, signali za povišen kardiovaskularan rizik povezan s primjenom testosterona ostaje slab i nekonkluzivan.
- Zamjensku terapiju testosteronom treba primjenjivati samo u slučaju kada je deficit hormona potvrđen kliničkim značajkama i biokemijskim testovima. Razine testosterona treba redovito pratiti tijekom liječenja. Redovito treba pratiti i razine hemoglobina, hematokrita, funkcije jetre i profil lipida u krvi.
- U bolesnika koji pate od ozbiljne srčane, jetrene ili bubrežne insuficijencije ili ishemijske bolesti srca liječenje testosteronom može uzrokovati ozbiljne komplikacije karakterizirane edemom s kongestivnim zatajenjem srca ili bez njega. U takvom se slučaju liječenje mora odmah prekinuti.
- Oprez se savjetuje i pri primjeni u bolesnika s postojećom hipertenzijom jer testosteron može uzrokovati povišenje krvnog tlaka.

- Postoji ograničeno iskustvo o sigurnosti i djelotvornosti primjene testosterona u bolesnika starijih od 65 godina. Treba imati na umu da se fiziološke razine testosterona smanjuju s godinama, no trenutno ne postoji konsenzus u pogledu referentne vrijednosti testosterona koje bi bile primjerene za specifičnu dob, a primjena lijeka za podizanje ovih razina u zdravih starijih muškaraca nije odobrena primjena u EU-u.

Izmjene informacija o lijeku za lijekove koji sadrže testosteron temelje se na PRAC-ovu pregledu podataka dostupnih iz kliničkih ispitivanja, opservacijskih ispitivanja, meta analiza, podataka prikupljenih nakon stavljanja lijeka u promet i dodatnih objavljenih podataka o kardiovaskularnim rizicima povezanim s terapijom testosteronom.

- Pojedina novija ispitivanja potvrđuju povišeni rizik od kardiovaskularnih događaja u muškaraca liječenih testosteronom. Zabrinutost je posebice prisutna u pogledu mogućeg povećanog rizika od kardiovaskularnih događaja, i to infarkta miokarda, u muškaraca liječenih testosteronom te onih s već postojećom srčanom bolesti.¹⁻³
- No, ostali nalazi⁴⁻⁷ ne pružaju dovoljno dokaza o vezi između testosterona i kardiovaskularnog događaja, a podaci iz opservacijskih ispitivanja multinacionalnih registara (RHYME) koji navode ishode vezane uz zdravlje prostate u muškaraca liječenih testosteronom tijekom razdoblja od 2 godine također navode kardiovaskularne događaje unutar očekivanog raspona.
- Kardiovaskularna sigurnost lijekova koji sadrže testosteron i dalje će se pratiti, a nalazi ispitivanja u tijeku bit će prikazani u sljedećoj redovitoj ocjeni omjera koristi i rizika kada postanu dostupni.
- Nedostaju relevantni podaci vezani uz sigurnu primjenu i djelotvornost u bolesnika s hipogonadizmom povezanim s godinama, a nisu utvrđene ni fiziološke referentne vrijednosti za starije bolesnike, te su potrebna daljnja ispitivanja.

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. 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.

Više o lijeku

Lijekovi koji sadrže testosteron koriste se kao zamjena za testosteron u muškaraca s hipogonadizmom. Primjena testosterona u zdravih starijih muškaraca nije odobrena primjena u EU-u.

Lijekovi koji sadrže testosteron odobreni su u svim državama članicama EU-a nacionalnim postupcima pod različitim trgovačkim nazivima. Dostupni su kao različite formulacije, primjerice oralne kapsule, implantati za potkožne injekciju te flasteri, gelovi ili otopine koje se primjenjuju na kožu.

Testosteron je hormon, poznat i kao androgen, odgovoran za razvoj i održavanje reproduktivne funkcije i spolnih obilježja u muškaraca. U muškaraca s hipogonadizmom razine testosterona su abnormalno niske, što utječe na normalni spolni razvoj i funkciju. Lijekovi koji sadrže testosteron djeluju zamjenjujući testosteron koji nedostaje, pomažući pri uspostavi normalnih koncentracija testosterona kako bi se osigurao normalan spolni razvoj i funkcija u muškaraca. Mogući znakovi i simptomi uključuju nepotpuni seksualni razvoj, smanjenu seksualnu funkciju, neplodnost, iscrpljenost, depresivno raspoloženje, blagu anemiju, smanjenu mišićnu masu i povećan udio masti u tijelu.

Više o postupku

Pregled testosterona započet je 27. ožujka 2014. na zahtjev Estonije, u skladu s člankom 31. Direktive 2001/83/EZ. Postupak je pokrenut nakon što je iskazana zabrinutost vezana uz prijavljene nuspojave pri primjeni tih lijekova na srce.

PRAC je prvi proveo pregled ovih podataka, a zatim je pregled proveo i Odbor pri EMA-i odgovoran za ocjenu pitanja sigurne primjene za humane lijekove. Preporuke PRAC-a dostavljene su CMDh-u koji je donio konačnu odluku. CMDh, tijelo koje predstavlja države članice EU-a, odgovorno je za osiguravanje usklađenih standarda za sigurnu primjenu na razini EU-a za lijekove odobrene nacionalnim postupcima.

Mišljenje CMDh-a doneseno je konsenzusom, a bit će izravno primijenjeno u skladu s usuglašenim rasporedom za lijekove odobrene nacionalnim postupcima na razini EU-a.

Obratite se našoj djelatnici za medije

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu