



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014 m. lapkričio 21 d.  
EMA/706140/2014

## Nuoseklių duomenų, kurie patvirtintų, kad vaistai su testosteronu didina širdies sutrikimų pavojų, nėra

CMD(h)<sup>1</sup>, ES valstybių narių interesams atstovaujanti reguliavimo institucija, bendru sutarimu priėjo prie išvados, kad nuoseklių duomenų, kurie patvirtintų, kad vartojant vaistus su testosteronu, vyrams, kuriems trūksta šio hormono (sergantiems liga, vadinama hipogonadizmu), kyla didesnis širdies veiklos sutrikimų pavojus, nėra. Tačiau preparato informaciniai dokumentai bus atnaujinti atsižvelgiant į naujausius turimus jų saugumą patvirtinančius duomenis ir papildyti įspėjimais, kad, prieš pradėdant vyrus gydyti šiais vaistais, testosterono trūkumą turėtų patvirtinti tam tikri požymiai ir simptomai bei laboratoriniai tyrimai.

CMD(h) nuomonė priimta po EMA Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) atliktos peržiūros, kurios metu buvo vertinamas šiais vaistais gydomiems vyrams kylantis sunkių širdies veiklos ir kraujotakos sutrikimų, visų pirma širdies smūgio, pavojus. Peržiūra buvo pradėta dėl kai kurių neseniai atliktų tyrimų, kurie leidžia manyti, kad testosteroną vartojantiems vyrams kyla didesnis širdies veiklos sutrikimų pavojus, palyginti su vyrais, kurie testosterono nevartoja. PRAC apsvarstė šiuos tyrimus kartu su turimais kitų tyrimų ir analizių duomenimis bei informacija apie saugumą, surinkta po vaistų pateikimo rinkai, ir nustatė, kad įrodymai, susiję su širdies veiklos sutrikimų pavojumi, yra nenuoseklūs: pagal kai kurių tyrimų duomenis tokių sutrikimų pavojus testosteroną vartojantiems vyrams yra padidėjęs, o pagal kitų – ne; be to, kai kurių tyrimų tyrimo modeliai turėjo tam tikrą trūkumą, dėl kurių jų išvados buvo neišsamios. Taip pat PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad testosterono trūkumas *per se* gali padidinti širdies veiklos sutrikimų pavojų.

PRAC rekomendavo atnaujinti preparato informacinius dokumentus atsižvelgiant į naujausius įrodymus ir pateikti įspėjimus dėl pacientų, kuriems gali kilti didesnis širdies veiklos sutrikimų pavojus. Preparato informaciniuose dokumentuose turėtų būti aiškiai nurodyta, jog testosteronas turėtų būti vartojamas tik kai pernelyg mažą šio hormono kiekį organizme patvirtina tam tikri požymiai ir simptomai bei atitinkami laboratoriniai tyrimai. Su amžiumi testosterono kiekis žmogaus organizme natūraliai šiek tiek mažėja, tačiau ES šis vaistas neįregistruotas vartoti tais atvejais, kai normalų testosterono kiekį siekiama atkurti sveiko vyresnio amžiaus vyro organizme. PRAC taip pat nusprendė, kad poveikio širdžiai ir kraujotakai riziką bei galimus tokio poveikio mechanizmus reikia toliau stebėti, o šiuo metu tebevykdomų tyrimų informaciją reikia pateikti atliekant kitą nuolatinę saugumo peržiūrą (ES atliekama visų vaistų, įskaitant šiuos vaistus, saugumo peržiūra).

<sup>1</sup> Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė.



CMD(h) patvirtino PRAC rekomendacijas bendru sutarimu ir dabar jos pagal sutartą tvarkaraštį bus tiesiogiai įgyvendintos valstybėse narėse, kuriose galioja šių vaistų rinkodaros leidimai.

### **Informacija pacientams**

- Testosteronas – tai hormonas, atsakingas už normalų vyrų lytinį vystymąsi ir lytinę funkciją. Vaistų, kurių sudėtyje yra testosterono, rinkodaros ES leidimai suteikti pagal vyrų, kurių organizme yra pernelyg mažai šio hormono (t. y. vyrų, sergančių hipogonadizmu), gydymo indikaciją.
- Kai kurie neseniai atlikti tyrimai leidžia manyti, kad vartojant testosteroną, vyrams gali padidėti širdies smūgio ar kitų sunkių širdies ir kraujotakos reiškinių pavojus. Tačiau atlikus išsamią peržiūrą, nenustatyta jokių nepaneigiamų įrodymų, kad tai būtų tiesa.
- Atsargumo sumetimais šių vaistų preparato informaciniai dokumentai bus atnaujinti naujausia informacija apie šią riziką, taip pat papildyti tam tikrais naujais įspėjimais dėl saugaus vaistų vartojimo, o šių vaistų saugumas bus toliau atidžiai stebimas.
- Jeigu pacientai, kuriems paskirtas testosteronas, yra gydomi nuo padidėjusio kraujospūdžio, jie turėtų priminti apie tai savo gydytojams, nes testosteronas taip pat gali padidinti kraujospūdį.
- Preparato informaciniai dokumentai taip pat bus iš dalies pakeisti, kad būtų aišku, jog šiuos vaistus galima skirti tik kai tam tikri požymiai, simptomai ir laboratoriniai tyrimai patvirtina, kad testosterono kiekis paciento organizme yra pernelyg mažas.
- Informacijos apie vaistų su testosteronu vartojimą gydant vyresnius kaip 65 metų vyrus yra nedaug. Su amžiumi testosterono kiekis žmogaus organizme natūraliai mažėja, o ES vaistai, kurių sudėtyje yra testosterono, neįregistruoti vartoti tais atvejais, kai testosterono kiekį siekiama padidinti sveiko vyresnio amžiaus vyro organizme.
- Iškilus abejonių dėl jiems taikomo gydymo, pacientai turėtų pasitarti su savo gydytoju arba vaistininku.

### **Informacija sveikatos priežiūros specialistams**

Vaistų, kurių sudėtyje yra testosterono, rinkodaros ES leidimai suteikti pagal vyrų hipogonadizmo gydymo indikaciją. Šių vaistų naudos ir rizikos santykis buvo peržiūrėtas atsižvelgiant į neseniai paskelbtus duomenis, iš kurių buvo matyti, kad testosteronu gydomiems vyrams kyla didesnis širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, ypač miokardo infarkto, pavojus.

- Nors iš kai kurių tyrimų matyti, kad testosteronu gydomiems vyrams kyla didesnis širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių pavojus, literatūroje skelbiami tyrimų duomenys to nuosekliai nepatvirtina. Atsižvelgiant į visus duomenis, rodikliai, signalizuojantys apie su testosterono vartojimu siejamą padidėjusį pavojų širdies ir kraujagyslių sistemai, tebėra neįtikinami ir neįtikimi.
- Pakaitinė testosterono terapija turėtų būti taikoma tik kai šio hormono trūkumą patvirtina tam tikri klinikiniai požymiai ir biocheminiai tyrimai. Vėliau, gydymo laikotarpiu, reikia nuolat tikrinti testosterono kiekį žmogaus organizme. Taip pat reikia nuolat tikrinti hemoglobina, hematokritą, kepenų veiklą ir kraujo lipidų charakteristikas.
- Pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus širdies, kepenų ar inkstų nepakankamumas arba išeminė širdies liga, gydymas testosteronu gali sukelti sunkias komplikacijas, kurios pasireiškia edema su staziniu širdies nepakankamumu arba be jo. Tokiu atveju gydymą reikia nedelsiant nutraukti.

- Taip pat rekomenduojama, kad pacientai, kuriems jau anksčiau diagnozuota hipertenzija, būtų atsargūs, nes testosteronas gali sukelti kraujospūdžio padidėjimą.
- Duomenų apie šių vaistų vartojimo saugumą ir veiksmingumą gydant vyresnius kaip 65 metų pacientus sukaupta nedaug. Reikėtų turėti omenyje, kad fiziologinis testosterono kiekis su amžiumi šiek tiek mažėja, tačiau šiuo metu nesutariama dėl atitinkamų konkretaus amžiaus pacientams taikytinų pamatinių testosterono rodiklių, o ES testosteronas neįregistruotas vartoti tais atvejais, kai šio hormono kiekį siekiama padidinti sveiko vyresnio amžiaus vyro organizme.

Vaistų su testosteronu preparato informacinių dokumentų pakeitimai pagrįsti PRAC atlikta turimų klinikinių tyrimų, stebėjimo tyrimų, metaanalizių, po vaistų pateikimo rinkai surinktų ir kitų publikuotų duomenų apie su testosterono terapija siejamą riziką širdies ir kraujagyslių sistemai peržiūra.

- Iš kai kurių tyrimų matyti, kad testosteronu gydomiems vyrams kyla didesnis širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių pavojus. Visų pirma buvo sunerimta dėl galimo didesnio širdies ir kraujagyslių sistemos reiškinių, būtent miokardo infarkto, pavojaus testosteronu gydomiems vyrams, kuriems jau anksčiau buvo diagnozuota širdies liga<sup>1-3</sup>.
- Tačiau kiti tyrimų rezultatai<sup>4-7</sup> testosterono sąsajos su širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniais nepatvirtina, o duomenys, surinkti atlikus registro duomenimis pagrįstą daugiatautį stebėjimo tyrimą (RHYME), kurio metu buvo vertinamos pasekmės daugiau kaip 2 metus testosteronu gydytų vyrų prostatos būklei, taip pat patvirtino, kad testosteronu gydytiems pacientams nustatyta ne daugiau širdies ir kraujagyslių reiškinių, nei buvo numatyta.
- Vaistų su testosteronu saugumas širdies ir kraujagyslių sistemai ir toliau bus stebimas, o užbaigus šiuo metu tebevykdomus tyrimus, jų rezultatai bus įtraukti į kitus nuolatinius šių vaistų naudos ir rizikos vertinimus.
- Atitinkamų duomenų apie vaisto saugumą ir veiksmingumą gydant su amžiumi susijusį hipogonadizmą bei patvirtintų vyresnio amžiaus pacientams taikytinų pamatinių fiziologinių rodiklių nėra, todėl reikia atlikti daugiau tyrimų.

#### Informacijos šaltiniai

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.

---

### **Daugiau informacijos apie vaistą**

Vaistai, kurių sudėtyje yra testosterono, skiriami hipogonadizmu sergantiems vyrams kaip testosterono pakaitalas. ES testosteronas neįregistruotas pagal sveikų vyresnio amžiaus vyrų gydymo indikaciją.

Vaistai, kurių sudėtyje yra testosterono, įvairiais prekiniais pavadinimais įregistruoti visose ES valstybėse narėse vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis. Jie tiekiami įvairių farmacinių formų preparatų pavidalu, pvz., geriamųjų kapsulių, po oda suleidžiamų implantų, taip pat ant odos vartojamų pleistru, gelių ar tirpalų forma.

Testosteronas – tai hormonas, vadinamas androgenu, kuris yra atsakingas už reprodukcinės funkcijos ir lytinių požymių vystymąsi bei išsaugojimą. Hipogonadizmu sergančių vyrų organizme yra pernelyg mažai testosterono, dėl to sutrinka normalus lytinis vystymasis ir lytinė funkcija. Veikdami vaistai, kurių sudėtyje yra testosterono, pakeičia trūkstamą testosteroną ir taip padeda vyro organizme atkurti įprastą testosterono kiekį, kuris užtikrina normalų vyrų lytinį vystymąsi ir lytinę funkciją. Galimi hipogonadizmo požymiai ir simptomai: nevisiškai išsivystę lytiniai požymiai, susilpnėjusi lytinė funkcija, nevaisingumas, nuovargis, prasta nuotaika, lengva mažakraujystė, sumažėjęs raumenų tūris ir stiprumas ir padidėjęs kūno riebalų kiekis.

### **Daugiau informacijos apie procedūrą**

Testosterono peržiūra pradėta 2014 m. kovo 27 d. Estijos prašymu, vadovaujantis Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsniu. Ji buvo pradėta sunerimus dėl pranešimų apie šių vaistų sukeltą šalutinį poveikį širdžiai.

Šių duomenų peržiūrą pirmiausiai atliko PRAC – EMA komitetas, kuris yra atsakingas už žmonėms skirtų vaistų saugumo klausimų vertinimą. PRAC rekomendacijos buvo nusiųstos CMD(h), kuri patvirtino galutinę nuomonę. ES valstybių narių interesams atstovaujančios CMD(h) pareiga – užtikrinti, kad visoje ES vaistams, kurių rinkodaros leidimai suteikti vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis, būtų taikomi suderinti saugumo standartai.

Kadangi CMD(h) nuomonė buvo priimta bendru sutarimu, dabar ji pagal sutartą tvarkaraštį bus tiesiogiai įgyvendinta valstybėse narėse, kuriose galioja šių vaistų rinkodaros leidimai.

---

### **Kreipkitės į mūsų atstovę spaudai**

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

El. paštas [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)