



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014. gada 21. novembrī
EMA/706140/2014

Nav atbilstošu pierādījumu par palielinātu sirds traucējumu risku, lietojot testosterona zāles

*CMDh*¹, ES dalībvalstis pārstāvoša regulējošā institūcija, ir vienbalsīgi piekritusi, ka nav atbilstošu pierādījumu par palielinātu sirds traucējumu risku vīriešiem, kuriem ir hormona deficīts (slimība, kuru dēvē par hipogonādismu), lietojot testosterona zāles. Tomēr zāļu informācija ir jāatjauno saskaņā ar jaunākajiem pieejamiem pierādījumiem par drošību, iekļaujot brīdinājumu, ka pirms vīriešu sākšanas ārstēt ar šīm zālēm, testosterona trūkums jāapstiprina ar pazīmēm, simptomiem un laboratorijas pārbaudēm.

Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*) veica pārskatu, kurā tika apskatīti svarīgi sirds un asinsrites traucējumi, īpaši infarkti, vīriešiem, kuri tiek ārstēti ar šīm zālēm, pēc tā *CMDh* formulēja savu nostāju. Pārskats tika uzsākts, jo dažos nesenākajos pētījumos, salīdzinot vīriešus, kuri lieto testosteronu, ar vīriešiem, kuri to nelieto, bija norādes par sirds traucējumu palielināšanos. *PRAC* izskatīja šos pētījumus kopā ar pieejamiem datiem no citiem pētījumiem un analizēm, kā arī kopš reģistrācijas savāko drošības informāciju un konstatēja, ka pierādījumi par sirds traucējumu risku nav konsekventi: dažos pētījumos bija norādes par palielinātu risku, dažos nebija un dažiem pētījumiem bija dizaina problēmas, kas ierobežoja izdarāmos secinājumus. *PRAC* vēl atzīmēja, ka testosterona trūkums pats par sevi var palielināt sirds traucējumu risku.

PRAC ieteica atjaunināt zāļu informāciju, lai tā būtu saskaņā ar jaunākajiem pierādījumiem un nodrošinātu brīdinājumus par tiem, kuriem var būt palielināts sirds traucējumu risks. Zāļu informācijā ir skaidri jānorāda, ka testosterons jālieto tikai tad, ja ar pazīmēm un simptomiem, kā arī atbilstošajām laboratorijas pārbaudēm ir apstiprināts pārmērīgi zems hormona līmenis. Testosterona līmenis dabiski samazinās ar vecumu, bet šo līmeņu atjaunošana veselīgiem vecāka gadagājuma vīriešiem šīm zālēm ES nav reģistrēta. *PRAC* vēl konstatēja, ka iedarbības riski uz sirdi un asinsvadu sistēmu, tāpat kā šādas iedarbības visi iespējamie mehānismi, ir jāturpina novērot, un kā daļa no nākamā regulārā drošības pārskata (kam ir pakļautas šīs zāles, tāpat kā visas zāles ES) ir jānodrošina informācija par pašlaik notiekošajiem pētījumiem.

CMDh vienbalsīgi apstiprināja *PRAC* rekomendācijas, un tās atbilstoši apstiprinātajam laika grafikam tiks tieši ieviestas dalībvalstīs, kurās zāles ir reģistrētas.

¹ Cilvēkiem paredzēto zāļu savstarpējās atzišanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa



Informācija pacientiem

- Testosterons ir hormons, kas vīriešiem nodrošina normālu seksuālo attīstību un funkcionēšanu. ES ir reģistrētas testosteronu saturošas zāles, lai ārstētu vīriešus ar patoloģiski zemu hormona līmeni (hipogonādisms).
- Dažos nesenos pētījumos ir norādes, ka testosterona lietošana var palielināt sirdslēkmes risku vīriešiem, kā arī radīt citas nopietnas blakusparādības sirds un asinsrites sistēmā. Tomēr padziļinātā pārskatā neatrada pārliecinošus pierādījumus, ka tā ir taisnība.
- Kā piesardzības pasākums šīm zālēm tiks atjaunināta zāļu informācija, iekļaujot jaunāko informāciju par riskiem, kā arī dažiem papildu brīdinājumiem drošai lietošanai, kā arī šo zāļu drošību rūpīgi novēros.
- Pacientiem, kuriem izrakstīts testosterons, ir jāatgādina ārstam, ja viņiem ārstē augstu asinsspiedienu, jo testosterons var arī palielināt asinsspiedienu.
- VĒL mainīs zāļu informāciju, lai skaidri norādītu, ka šīs zāles drīkst lietot tikai vīrieši, kuriem gan pazīmes un simptomi, gan laboratorijas pārbaudes apstiprina pārmērīgi zemu testosterona līmeni.
- Par testosterona zāļu lietošanu vīriešiem, kuri vecāki par 65 gadiem, nav daudz informācijas. Testosterona līmenis dabiski samazinās ar vecumu, un ES nav apstiprinātas testosteronu saturošas zāles, lai veselīgiem, gados vecākiem vīriešiem palielinātu testosterona līmeni.
- Ja pacientam rodas šaubas par ārstēšanu, jākonsultējas ar ārstu vai farmaceitu.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

Testosteronu saturošas zāles ir reģistrētas ES vīriešu hipogonādisma ārstēšanai. Pēc nesen publicētiem pierādījumiem, kas vīriešiem, kuri tiek ārstēti ar testosteronu, norādīja uz palielinātu kardiovaskulāro notikumu, īpaši miokarda infarkta, risku, tika pārskatīta šo zāļu ieguvumu un riska attiecība.

- Lai gan dažos pētījumos vīriešiem, kas ārstēti ar testosteronu, konstatēts palielināts kardiovaskulāro notikumu risks, zinātniskās literatūras dati to neapstiprina konsekventi. Tādēļ, ņemot vērā visus datus, tiek uzskatīts, ka signāls par palielinātu kardiovaskulāro risku, kas saistīts ar testosterona lietošanu, joprojām ir vājš un nepārliecinošs.
- Testosterona aizvietošanas terapiju drīkst lietot tikai tad, ja hormona deficīts ir apstiprināts ar klīniskām pazīmēm un bioķīmijas pārbaudēm. Ārstēšanas laikā testosterona līmenis ir jānovēro regulāri. VĒL regulāri ir jānovēro hemoglobīns, hematokrīts, aknu funkcija un asins lipīdu profils.
- Pacientiem ar smagu sirds, aknu vai nieru mazspēju vai išēmisku sirds slimību ārstēšana ar testosteronu var radīt nozīmīgas komplikācijas, ko raksturo tūska ar vai bez sastrēguma sirds mazspēju. Šādos gadījumos ārstēšana ir nekavējoties jāpārtrauc.
- VĒL brīdinājums izsakāms pacientiem ar iepriekš pastāvošu hipertensiju, jo testosterons var palielināt asinsspiedienu.
- Pacientiem, kuri ir vecāki par 65 gadiem, šo zāļu lietošanā efektivitātes un drošuma pieredze ir ierobežota. Ir jāatceras, ka testosterona līmenis fizioloģiski samazinās ar vecumu, tomēr pašlaik nav vienota viedokļa par atbilstošām vecumam specifiskām testosterona vērtībām, un veselīgiem, gados vecākiem vīriešiem ES nav reģistrēta zāļu lietošana, lai šo līmeni palielinātu.

Testosterona zāļu informācijas izmaiņu pamatā ir PRAC pārskats par visiem pieejamiem klīniskiem pētījumiem, novērošanas pētījumiem, metaanalīzēm un pēcreģistrācijas datiem, kā arī pēc tam publicētajiem datiem par kardiovaskulārajiem riskiem, kas saistīti ar testosterona terapiju.

- Dažos pētījumos ar testosteronu ārstētiem vīriešiem pierādīts palielināts kardiovaskulāro notikumu risks. Ar testosteronu ārstētiem vīriešiem, kuriem ir iepriekš pastāvējusi sirds slimība, īpaši tika izteiktas bažas par iespējamu kardiovaskulāro notikumu risku palielinājumu, proti, miokarda infarktu.¹⁻³
- Tomēr citos konstatējumos⁴⁻⁷ netika nodrošināta saikne starp testosteronu un kardiovaskulāriem notikumiem, turklāt datus no daudzvalstu novērojuma reģistrā pētījuma (*RHYME*), apskatot prostatas veselības iznākumus vīriešiem, kas tika ārstēti ar testosteronu vairāk nekā 2 gadus, kardiovaskulārie notikumi ir paredzamajā diapazonā.
- Testosterona zāļu kardiovaskulāro drošību turpinās novērot un turpināto pētījumu konstatējumus, kad pieejami, atspoguļos nākamajā regulārajā ieguvumu un riska novērtējumā.
- Nepieciešami turpmāki pētījumi un gados vecākiem pacientiem attiecīgie drošuma un efektivitātes dati ar vecumu saistīta hipogonādisma gadījumā, kā arī fizioloģisko atsauces vērtību noteikšana.

Atsauces:

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. Pieejams: <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.

Papildu informācija par zālēm

Testosteronu saturošas zāles lieto, lai vīriešiem ar hipogonādismu aizvietotu testosteronu. ES nav reģistrēta testosterona lietošana veselīgiem, gados vecākiem vīriešiem.

Nacionālajās procedūrās ar dažādiem pārdošanas nosaukumiem visās ES dalībvalstīs ir reģistrētas testosteronu saturošas zāles. Tās ir pieejamas dažādās formās, piemēram, iekšķīgi lietojamas kapsulas, zemādā injicējami implantāti, plāksteri, uz ādas klājami šķīdumi vai geli.

Testosterons ir hormons, ko dēvē par androgēnu, kas ir atbildīgs par reprodūktīvās funkcijas un seksuālo īpašību attīstību un uzturēšanu vīriešiem. Vīriešiem ar hipogonādismu testosterona līmenis ir patoloģiski zems, ietekmējot normālu seksuālo attīstību un funkciju. Testosteronu saturošas zāles darbojas, aizvietojojt neesošo testosteronu, atjaunojot normālu testosterona līmeni asins, lai vīriešiem nodrošinātu normālu seksuālo attīstību un funkcionēšanu. Iespējamo pazīmju un simptomu starpā ir nepilnīga seksuālā attīstība, samazināta seksuālā funkcija, neauglība, nogurums, depresīvs garstāvoklis, nedaudz izteikta anēmija, samazināts muskuļu apjoms un spēks, kā arī palielināts ķermeņa tauku daudzums.

Vairāk par procedūru

Testosterona pārskatīšanu ierosināja Igaunija 2014. gada 27. martā saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu. Tā seko izteiktām šaubām par ziņojumiem par šo zāļu nevēlamo blakusparādību iedarbību uz sirdi.

Šo datu pārskatīšanu pirmo reizi veica *PRAC*, *EMA* komiteja, kas ir atbildīga par cilvēkiem paredzēto zāļu drošības jautājumu izvērtēšanu. *PRAC* ieteikumus nosūtīja uz *CMDh*, kas pieņēma galīgo lēmumu. *CMDh*, iestāde, kas pārstāv ES dalībvalstis, ir atbildīga par drošības standartu saskaņošanu zālēm, kuras apstiprinātas ar nacionālajām procedūrām visā ES.

CMDh viedokli apstiprināja vienbalsīgi, un tās atbilstoši apstiprinātajam laika grafikam tiks tieši ieviestas dalībvalstīs, kurās zāles ir reģistrētas.

Sazinieties ar mūsu preses sekretāru

Monika Benstetter

Tālrunis: (+44 0) 20 3660 8427

E-pasta adrese: press@ema.europa.eu