



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 listopada 2014 r.
EMA/706140/2014

Brak spójnych dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca związane ze stosowaniem leków zawierających testosteron

CMDh¹, organ nadzorujący reprezentujący państwa członkowskie UE, uzgodnił w drodze konsensusu, że nie ma spójnych dowodów na zwiększone ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca związane ze stosowaniem leków zawierających testosteron u mężczyzn z niedoborem tego hormonu (chorobą zwaną hipogonadyzmem). Jednak konieczna jest aktualizacja informacji o produkcie zgodnie z najnowszymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa oraz zamieszczenie ostrzeżeń, iż przed rozpoczęciem leczenia brak testosteronu powinien być potwierdzony oznakami i objawami oraz badaniami laboratoryjnymi.

Stanowisko CMDh opierało się na ponownej ocenie przeprowadzonej przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków, który analizował ryzyko wystąpienia poważnych zaburzeń wpływających na czynność serca i układu krążenia, w szczególności zawału serca, u mężczyzn przyjmujących te leki. Procedurę ponownej oceny rozpoczęto z uwagi na niektóre ostatnie badania sugerujące częstsze występowanie zaburzeń czynności serca u mężczyzn przyjmujących testosteron w porównaniu z mężczyznami nieprzyjmującymi testosteronu. PRAC rozważył te badania łącznie z dostępnymi danymi pochodzącymi z innych badań i analiz oraz informacje dotyczące bezpieczeństwa zgromadzone od momentu wprowadzenia produktu do obrotu i uznał, że dowody odnośnie do ryzyka wystąpienia zaburzeń czynności serca były niespójne: niektóre badania sugerowały zwiększone ryzyko, inne nie, a dodatkowo plany niektórych z tych badań ograniczała możliwość wyciągnięcia wniosków. PRAC zauważył również, że sam brak testosteronu także może zwiększyć ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności serca.

PRAC zalecił aktualizację informacji o produkcie zgodnie z najnowszymi danymi oraz zamieszczenie ostrzeżeń dotyczących osób z potencjalnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń czynności serca. W informacji o produkcie powinno znaleźć się jasne zalecenie, że testosteron należy stosować wyłącznie w przypadku patologicznie małego stężenia tego hormonu, które zostało potwierdzone oznakami i objawami oraz odpowiednimi badaniami laboratoryjnymi. Stężenie testosteronu w naturalny sposób zmniejsza się z wiekiem, ale przywracanie tego stężenia u zdrowych starszych mężczyzn nie jest zatwierdzonym wskazaniem do stosowania tego leku w UE. Ponadto PRAC zwrócił uwagę, że ryzyko wpływu na czynność serca i układu krążenia, a także wszelkich możliwych związanych z tym

¹ Grupa koordynacyjna ds. procedur wzajemnego uznania i zdecentralizowanej — produkty stosowane u ludzi



mechanizmów, należy w dalszym ciągu kontrolować, a informacje z trwających badań należy dostarczyć w ramach następnej regularnej oceny bezpieczeństwa (której poddano te leki, tak jak wszystkie leki dopuszczone do obrotu w UE).

Zalecenia PRAC zostały zatwierdzone przez CMDh w drodze konsensusu i zostaną bezpośrednio wprowadzone zgodnie z przyjętym terminarzem przez państwa członkowskie, w których omawiane leki zostały dopuszczone do obrotu.

Informacje dla pacjentów

- Testosteron to hormon odpowiedzialny za prawidłowe dojrzewanie płciowe i czynność układu rozrodczego u mężczyzn. Leki zawierające testosteron są zatwierdzone w UE w leczeniu mężczyzn z patologicznie małym stężeniem tego hormonu (hipogonadyzm).
- Niektóre z ostatnich badań sugerują, że stosowanie testosteronu może zwiększać u mężczyzn ryzyko wystąpienia zawału serca lub poważnie wpływać na czynność serca i układu krążenia. Jednak w dogłębnej ponownej ocenie nie znaleziono rozstrzygających dowodów potwierdzających ten fakt.
- W ramach środków ostrożności informacja o produkcie dla tych leków zostanie zaktualizowana o najnowsze informacje dotyczące ryzyka oraz pewne dodatkowe ostrzeżenia dotyczące bezpiecznego stosowania, a bezpieczeństwo stosowania tych leków będzie w dalszym ciągu ściśle kontrolowane.
- Jeśli pacjenci, którym przepisano testosteron, mają nadciśnienie, powinni poinformować o tym lekarza, ponieważ testosteron może również zwiększać ciśnienie krwi.
- Informacja o produkcie zostanie także zmieniona tak, aby wyjaśniała, że omawiane leki należy podawać wyłącznie mężczyznom, w przypadku których oznaki i objawy oraz badania laboratoryjne potwierdzają patologicznie małe stężenie testosteronu.
- Nie są dostępne szersze informacje na temat stosowania testosteronu u mężczyzn powyżej 65. roku życia. Stężenie testosteronu w naturalny sposób zmniejsza się z wiekiem, a leki zawierające testosteron nie są zatwierdzone w UE do stosowania w celu zwiększenia stężenia testosteronu u zdrowych starszych mężczyzn.
- Z wszelkimi pytaniami dotyczącymi leczenia należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty.

Informacje dla personelu medycznego

Leki zawierające testosteron zostały zatwierdzone w UE do stosowania w leczeniu hipogonadyzmu u mężczyzn. Stosunek korzyści do ryzyka stosowania tych leków poddano ponownej ocenie w następstwie ostatnio opublikowanych danych wskazujących na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, w szczególności zawału mięśnia sercowego, u mężczyzn leczonych testosteronem.

- Chociaż niektóre badania wykazują zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u mężczyzn leczonych testosteronem, dane pochodzące z piśmiennictwa nie są w tym względzie jednoznaczne. Biorąc pod uwagę wszystkie dane, sygnały dotyczące zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem testosteronu pozostają słabe i niejednoznaczne.
- Terapię zastępczą testosteronem należy stosować wyłącznie w przypadku, gdy niedobór tego hormonu został potwierdzony cechami klinicznymi i badaniami biochemicznymi. W związku z tym w czasie trwania leczenia stężenie testosteronu należy regularnie kontrolować. Należy również

regularnie kontrolować poziom hemoglobiny, hematokryt, czynność wątroby oraz profil lipidowy krwi.

- U pacjentów z ciężką niewydolnością serca, wątroby czy nerek lub z chorobą niedokrwienną serca leczenie testosteronem może prowadzić do poważnych powikłań w postaci obrzęku w połączeniu z zastoinową niewydolnością serca lub bez niej. W takim przypadku leczenie należy natychmiast przerwać.
- Szczególna ostrożność jest również zalecana w przypadku pacjentów z występującym wcześniej nadciśnieniem, ponieważ testosteron może powodować zwiększenie ciśnienia krwi.
- Wiedza na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leków zawierających testosteron u pacjentów w wieku powyżej 65. lat jest ograniczona. Należy jednak pamiętać, że fizjologiczne stężenie testosteronu zmniejsza się z wiekiem, chociaż nie ma wspólnego stanowiska w kwestii właściwych wartości referencyjnych testosteronu zależnych od wieku, a stosowanie go w celu zwiększenia stężenia u zdrowych starszych mężczyzn nie jest zatwierdzonym wskazaniem w UE.

Zmiany do informacji o produkcie dla leków zawierających testosteron oparto na ponownej ocenie PRAC wszystkich dostępnych danych z badań klinicznych, badań obserwacyjnych, metaanaliz, danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu oraz opublikowanych danych dotyczących ryzyka sercowo-naczyniowego związanego z leczeniem testosteronem.

- Niektóre z ostatnich badań wykazały zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u mężczyzn leczonych testosteronem. W szczególności zgłoszono obawy w związku z potencjalnym zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, czyli zawału mięśnia sercowego, u mężczyzn z występującą wcześniej chorobą serca, przyjmujących testosteron¹⁻³.
- Jednak inne dane⁴⁻⁷ nie potwierdzają związku pomiędzy stosowaniem testosteronu a występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dane pochodzące z międzynarodowego obserwacyjnego badania rejestru (RHYME), w którym analizowano wyniki badań prostaty u mężczyzn leczonych testosteronem przez ponad 2 lata, również wskazują na występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych w oczekiwanym zakresie.
- Sercowo-naczyniowe bezpieczeństwo stosowania leków zawierających testosteron będzie w dalszym ciągu kontrolowane, a wyniki trwających badań zostaną odzwierciedlone w następnej regularnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka, gdy tylko będą dostępne.
- Brakuje istotnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z hipogonadyzmem związanym z wiekiem i fizjologicznych wartości referencyjnych u starszych pacjentów, w związku z czym konieczne będzie przeprowadzenie dalszych badań.

Piśmiennictwo.

1. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK *i wsp.* 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 *i wsp.* 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 *i wsp.* 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 i wsp. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann Pharmacother* 2014; 48: 1138-44.
5. Corona G, Maseroli E, Rastrelli G i wsp. 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. Dostępne pod adresem: <https://www.aace.com/files/late-breaking-abstracts-2014.pdf>
7. Hildreth KL, Barry DW, Moreau KL i wsp. 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.

Więcej informacji o leku

Leki zawierające testosteron są stosowane w celu uzupełnienia testosteronu u mężczyzn z hipogonadyzmem. Stosowanie testosteronu u zdrowych starszych mężczyzn nie jest zatwierdzone w UE.

Leki zawierające testosteron zostały zatwierdzone we wszystkich krajach UE w drodze procedur krajowych pod różnymi nazwami handlowymi. Są one dostępne w różnych postaciach, takich jak kapsułki doustne, implanty do wstrzykiwania pod skórę, plastry, żele lub roztwory do stosowania na skórę.

Testosteron to hormon androgenowy odpowiedzialny za rozwój i utrzymanie czynności układu rozrodczego oraz cech płciowych u mężczyzn. U mężczyzn z hipogonadyzmem stężenie testosteronu jest patologicznie małe, co wpływa na dojrzewanie płciowe i czynność układu rozrodczego. Leki zawierające testosteron działają poprzez uzupełnianie brakującego testosteronu, co pomaga przywrócić jego prawidłowe stężenie zapewniające prawidłowe dojrzewanie płciowe i czynność układu rozrodczego u mężczyzn. Możliwe oznaki i objawy to: niepełne dojrzewanie płciowe, zmniejszenie czynności seksualnej, niepłodność, zmęczenie, pogorszenie nastroju, łagodna niedokrwistość, zmniejszenie masy i siły mięśniowej oraz zwiększenie zawartości tkanki tłuszczowej w ciele.

Więcej informacji o procedurze

Procedurę ponownej oceny testosteronu wszczęto w dniu 27 marca 2014 r. na wniosek Estonii, zgodnie z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. Przeprowadzono ją w następstwie obaw dotyczących zgłoszonych działań niepożądanych względem serca.

Ponowną ocenę danych początkowo prowadził PRAC, Komitet Europejskiej Agencji Leków odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa stosowania leków u ludzi. Zalecenia PRAC przekazano do CMDh, która przyjęła ostateczne stanowisko. CMDh, jako organ reprezentujący państwa członkowskie UE, jest odpowiedzialna za ujednolicenie standardów bezpieczeństwa w odniesieniu do leków dopuszczonych do obrotu w drodze procedur krajowych w całej UE.

Ponieważ stanowisko CMDh zostało przyjęte w drodze konsensusu, zostanie ono bezpośrednio wdrożone zgodnie z przyjętym terminarzem przez te państwa członkowskie, w których leki te zostały dopuszczone do obrotu.

Dane kontaktowe naszego rzecznika prasowego

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu