

21. novembra 2014
EMA/706140/2014

Nie sú k dispozícii konzistentné dôkazy o zvýšenom riziku srdcových problémov súvisiacich s liekmi obsahujúcimi testosterón

Koordinačná skupina CMDh¹, a regulačný orgán zastupujúci členské štáty EÚ, schválila na základe zhody, že nie sú k dispozícii konzistentné dôkazy o zvýšenom riziku srdcových problémov súvisiacich s liekmi obsahujúcimi testosterón u mužov, ktorí majú nedostatočné množstvo tohto hormónu (stav známy ako hypogonadizmus). Informácie o výrobku sa však musia aktualizovať v súlade s najnovšími dostupnými dôkazmi o bezpečnosti, pričom sa majú uviesť upozornenia, že nedostatočné množstvo testosterónu sa má u mužov potvrdiť na základe príznakov a symptómov a laboratórnymi testami pred liečbou týmito liekmi.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh je založené na preskúmaní Výborom pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC) agentúry EMA, ktorý skúmal riziko závažných problémov postihujúcich srdce a krvný obeh, najmä srdcový infarkt, u mužov liečených týmito liekmi. Toto preskúmanie sa začalo kvôli niektorým nedávnym štúdiám, ktoré naznačujú zvýšený výskyt srdcových problémov u mužov užívajúcich testosterón v porovnaní s mužmi, ktorí testosterón neužívajú. Výbor PRAC vzal na vedomie tieto štúdie, ako aj dostupné údaje z iných štúdií a analýz, a tiež informácie o bezpečnosti zhromaždené od povolenia lieku, pričom zistil, že dôkazy ohľadom rizika srdcových problémov nie sú konzistentné: z niektorých štúdií vyplýva zvýšené riziko, zatiaľ čo z iných toto riziko nevyplýva, a v niektorých štúdiách boli problémy s rozvrhom, čo obmedziло závery, ktoré by sa mohli vyvodiť z týchto štúdií. Výbor PRAC tiež poznamenal, že riziko srdcových problémov by mohlo byť zvýšené v dôsledku nedostatočného množstva testosterónu.

Výbor PRAC odporučil aktualizovať informácie o výrobku v súlade s najnovšími dôkazmi a uviesť upozornenia ohľadom mužov, u ktorých by mohlo vzniknúť zvýšené riziko srdcových problémov. Informáciami o výrobku sa má objasniť, že testosterón sa má používať len v prípade potvrdenia abnormálne nízkej hladiny hormónu na základe príznakov a symptómov a príslušných laboratórnych testov. Hladina testosterónu prirodzene klesá s vekom, ale obnova tejto hladiny u zdravých starších mužov nie je v EÚ povolené použitie lieku. Výbor PRAC tiež usúdil, že riziká účinkov na srdce a krvný obeh a všetky potenciálne mechanizmy takýchto účinkov sa majú naďalej sledovať, pričom informácie z prebiehajúcich štúdií majú byť uvedené v rámci ďalšieho pravidelného preskúmania bezpečnosti (ktorého predmetom sú tieto lieky, ako všetky lieky v EÚ).

¹ Koordinačná skupina pre postupy vzájomného uznávania a decentralizované postupy – humánne lieky



Koordinačná skupina CMDh schválila odporúčania výboru PRAC na základe zhody a tieto odporúčania teraz v súlade so schváleným časovým harmonogramom priamo uplatnia členské štáty, v ktorých sú tieto lieky povolené.

Informácie pre pacientov

- Testosterón je hormón zodpovedný za normálny sexuálny vývin a funkciu u mužov. Lieky obsahujúce testosterón sú v EÚ povolené na liečbu mužov s abnormálne nízkou hladinou tohto hormónu (s hypogonadizmom).
- Z niektorých nedávnych štúdií vyplýva, že používanie testosterónu môže u muža zvýšiť riziko srdcového infarktu alebo iných závažných účinkov na srdce alebo krvný obeh. Pri hlbšom skúmaní sa však nezistili presvedčivé dôkazy, že ide o tento prípad.
- V rámci preventívnych opatrení budú informácie o výrobku pre tieto lieky aktualizované o najnovšie informácie týkajúce sa rizík, spolu s niektorými ďalšími upozorneniami na bezpečné používanie, pričom bezpečnosť týchto liekov bude naďalej pozorne sledovaná.
- Pacienti, ktorým je predpisovaný testosterón, musia svojmu lekárovi pripomenúť, ak sú liečení na vysoký krvný tlak, keďže testosterón môže tiež zvyšovať krvný tlak.
- Informácie o výrobku budú tiež zmenené, aby bolo jasné, že tieto lieky sa majú podávať len mužom, u ktorých je na základe príznakov a symptómov a laboratórnych testov potvrdená abnormálne nízka hladina testosterónu.
- K dispozícii nie je veľa informácií o používaní liekov obsahujúcich testosterón u mužov starších ako 65 rokov. Hladina testosterónu prirodzene klesá s vekom a lieky obsahujúce testosterón nie sú v EÚ povolené na zvýšenie hladiny testosterónu u zdravých starších mužov.
- Pacienti, ktorí majú akékoľvek výhrady v súvislosti so svojou liečbou, sa majú porozprávať so svojím lekárom alebo lekárnikom.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

Lieky obsahujúce testosterón sú v EÚ povolené na liečbu hypogonadizmu u mužov. Pomer prínosu a rizika pre tieto lieky bol preskúmaný na základe nedávno publikovaných dôkazov poukazujúcich na zvýšené riziko kardiovaskulárnych udalostí, najmä infarktu myokardu, u mužov liečených testosterónom.

- Hoci na základe niektorých štúdií sa preukázalo zvýšené riziko kardiovaskulárnych udalostí u mužov liečených testosterónom, zisteniami z literatúry sa to konzistentne nepreukazuje. Signál zvýšeného kardiovaskulárneho rizika súvisiaceho s používaním testosterónu je vzhľadom na celkové údaje stále slabý a nepresvedčivý.
- Náhradná testosterónová liečba sa má podávať len v prípade, že deficiencia tohto hormónu bola potvrdená klinicky a biochemickými testami. Počas liečby treba pravidelne sledovať hladinu testosterónu. Musí sa tiež pravidelne kontrolovať hladina hemoglobínu, hematokrit, funkcia pečene a profil tukov v krvi.
- U pacientov trpiacich závažnou nedostatočnosťou srdca, pečene alebo obličiek, alebo ischemickou chorobou srdca môže liečba testosterónom zapríčiniť závažné komplikácie charakterizované edémom s kongestívnym zlyhávaním srdca alebo bez neho. V takom prípade sa liečba musí ihneď zastaviť.

- Obozretnosť sa odporúča tiež v prípade pacientov s existujúcou hypertenziou, keďže testosterón môže zapríčiniť zvýšenie krvného tlaku.
- K dispozícii sú obmedzené skúsenosti s bezpečnosťou a účinnosťou používania týchto liekov u pacientov starších ako 65 rokov. Je potrebné pamätať na to, že fyziologická hladina testosterónu klesá s vekom, hoci v súčasnosti neexistuje žiadna dohoda ohľadom primeraných referenčných hodnôt testosterónu vo vzťahu k veku a použitie lieku na zvýšenie tejto hladiny u zdravých starších mužov nie je v EÚ povolené.

Zmeny v informáciách o výrobku pre lieky obsahujúce testosterón sú založené na preskúmaní dostupných údajov z klinických skúšaní, pozorovacích štúdií, meta-analýz, údajov získaných po uvedení na trh a ďalších publikovaných údajov o kardiovaskulárnych rizikách súvisiacich s testosterónovou terapiou výborom PRAC.

- Na základe niektorých nedávnych štúdií sa preukázalo zvýšené riziko kardiovaskulárnych udalostí u mužov liečených testosterónom. Konkrétne boli vznesené výhrady ohľadom potenciálne zvýšeného rizika kardiovaskulárnych udalostí, najmä infarktu myokardu, u mužov liečených testosterónom, ktorí majú existujúce ochorenie srdca.¹⁻³
- Iné zistenia⁴⁻⁷ však neposkytujú dôkazy o súvislosti medzi testosterónom a kardiovaskulárnymi udalosťami a údaje z viacnásobnej pozorovacej štúdie na základe registra (RHYME), skúmajúcej výsledky zdravotného stavu prostaty u mužov liečených testosterónom viac ako 2 roky tiež naznačujú kardiovaskulárne udalosti v predpokladanom rozsahu.
- Kardiovaskulárna bezpečnosť liekov obsahujúcich testosterón sa bude naďalej sledovať a zistenia z prebiehajúcich štúdií sa budú odzrkadľovať v ďalších pravidelných posúdeniach pomeru prínosu a rizika, keď budú k dispozícii.
- Nie sú k dispozícii príslušné údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov s hypogonadizmom súvisiacim s vekom a stanovené fyziologické referenčné hodnoty u starších pacientov tiež nie sú k dispozícii; sú potrebné ďalšie štúdie.

Literatúra

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. K dispozícii na stránke: <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.

Ďalšie informácie o lieku

Lieky obsahujúce testosterón sa používajú na nahradenie testosterónu u mužov s hypogonadizmom. Použitie testosterónu u zdravých starších mužov nie je v EÚ schválené.

Lieky obsahujúce testosterón boli vo všetkých členských štátoch EÚ schválené vnútroštátnymi postupmi pod rôznymi obchodnými názvami. Sú k dispozícii v rôznych formách, napríklad ako perorálne kapsuly, ako implantáty injikované pod kožu, ako náplasti, gély, alebo roztoky aplikované na kožu.

Testosterón je hormón, známy ako androgén, ktorý zodpovedá za vývin a zachovanie reprodukčnej funkcie a sexuálnych charakteristík u mužov. U mužov s hypogonadizmom je hladina testosterónu abnormálne nízka, čo ovplyvňuje normálny sexuálny vývin a funkciu. Lieky obsahujúce testosterón účinkujú tak, že nahradia chýbajúci testosterón, čo pomôže obnoviť normálnu hladinu testosterónu a zabezpečiť normálny sexuálny vývin a funkciu u mužov. Možné príznaky a symptómy zahŕňajú neúplný sexuálny vývin, zníženú sexuálnu funkciu, neplodnosť, únavu, depresívnu náladu, miernu anémiu, znížené množstvo svalovej hmoty, zníženú silu a zvýšené množstvo telesného tuku.

Ďalšie informácie o postupe

Preskúmanie testosterónu sa začalo 27. marca 2014 na žiadosť Estónska podľa článku 31 smernice 2001/83/ES. Toto preskúmanie sa uskutočnilo na základe výhrad v súvislosti s hláseniami vedľajších účinkov týchto liekov na srdce.

Preskúmanie týchto údajov uskutočnil najprv výbor PRAC, výbor agentúry EMA, ktorý je zodpovedný za hodnotenie otázok bezpečnosti liekov na humánne použitie. Odporúčania výboru PRAC boli zaslané koordinačnej skupine CMDh, ktorá prijala konečné stanovisko. Koordináčná skupina CMDh, orgán zastupujúci členské štáty EÚ, zodpovedá za zaručenie harmonizácie bezpečnostných noriem pre lieky schválené vnútroštátnymi postupmi v celej EÚ.

Keďže stanovisko koordinačnej skupiny CMDh bolo prijaté na základe zhody, členské štáty budú toto stanovisko priamo uplatňovať podľa schváleného časového harmonogramu v krajinách, kde sú tieto lieky povolené.

Obráťte sa na našich tlačových tajomníkov

Monika Benstetterová

Telefónne číslo: +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu