



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. november 2014
EMA/706140/2014

Dokazi o povečanem tveganju težav s srcem pri zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo testosteron, niso zanesljivi

Skupina CMDh¹, regulativni organ, ki predstavlja države članice EU, je soglasno sklenila, da dokazi o povečanem tveganju težav s srcem pri moških, ki jim primanjkuje testosterona (bolezen znana kot hipogonadizem), zdravljenih z zdravili, ki vsebujejo testosteron, niso zanesljivi. Informacije o zdravilu je treba posodobiti v skladu z najnovejšimi dostopnimi dokazi o varnosti, skupaj z opozorilom, da mora biti pomanjkanje testosterona potrjeno z znaki in simptomi ter laboratorijskimi preiskavami, preden se pri moških uvede zdravljenje s temi zdravili.

Mnenje skupine CMDh je bilo oblikovano na podlagi pregleda, ki ga je opravil Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri Evropski agenciji za zdravila in ki je obravnaval tveganje resnih težav s srcem in krvnim obtokom, zlasti srčnih napadov, pri moških, zdravljenih s tovrstnimi zdravili. Pregled je bil sprožen, ker so nekatere nedavne študije pokazale povečanje težav s srcem pri moških, ki so jemali testosteron, v primerjavi z moškimi, ki ga niso jemali. Odbor PRAC je te študije obravnaval skupaj z razpoložljivimi podatki iz drugih študij in analiz ter informacijami o varnosti, zbranimi v obdobju trženja zdravil, in ugotovil, da so dokazi glede tveganja težav s srcem neskladni: nekatere študije so nakazovale povečano tveganje, nekatere ne, v nekaterih študijah pa so težave z zasnovo omejele veljavnost sklepov, ki bi jih lahko izpeljali iz njih. Odbor PRAC je prav tako izpostavil, da bi tveganje težav s srcem lahko povečalo samo pomanjkanje testosterona.

Odbor PRAC je predlagal posodobitev informacij o zdravilu v skladu z najnovejšimi dokazi in posredovanje opozoril o bolnikih, ki bi lahko bili izpostavljeni povečanemu tveganju težav s srcem. V informacije o zdravilu bi morali jasno zapisati, da se testosteron lahko uporablja le, kadar so bile nenormalno nizke ravni hormona potrjene z znaki in simptomi ter ustreznimi laboratorijskimi preiskavami. Raven testosterona s starostjo naravno nekoliko upada, vendar ponovna vzpostavitev teh ravni pri zdravih starejših moških ni odobrena uporaba zdravila v EU. Odbor PRAC je nadalje menil, da bi morali še naprej spremljati tveganja učinkov na srce in krvni obtok in vsakršne morebitne mehanizme za nastanek takšnih učinkov ter da bi morali v okviru naslednjega rednega pregleda varnosti (ki se tako kot za vsa zdravila v EU izvaja za zadevna zdravila) zagotoviti informacije iz študij, ki še potekajo.

¹ Usklajevalna skupina za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini



Skupina CMDh je soglasno podprla priporočila odbora PRAC, ki bodo zdaj neposredno uveljavljena v skladu s sprejetim časovnim razporedom v državah članicah, v katerih so bila zdravila odobrena.

Informacije za bolnike

- Testosteron je hormon, odgovoren za normalen spolni razvoj in spolno funkcijo pri moških. Zdravila, ki vsebujejo testosteron, so v EU odobrena za zdravljenje moških z nenormalno nizkimi ravni hormona (hipogonadizmom).
- Rezultati nekaterih nedavnih študij so nakazali, da lahko uporaba testosterona pri bolniku poveča tveganje srčnih napadov ali drugih resnih učinkov na srce in krvni obtok. Vendar v podrobnem pregledu niso bili odkriti prepričljivi dokazi, da je temu res tako.
- Iz previdnosti bodo informacije o zdravilu za ta zdravila posodobljene v skladu z najnovejšimi informacijami o tveganju, skupaj z določenimi dodatnimi opozorili za varno uporabo, varnost zdravil pa se bo še naprej skrbno spremljala.
- Bolniki, ki jim je predpisan testosteron, bi morali, če se zdravijo zaradi visokega krvnega tlaka, na to opozoriti svojega zdravnika, saj lahko testosteron krvni tlak poviša.
- Spremenjene bodo tudi informacije o zdravilu, da bi bilo iz njih jasno razvidno, da se ta zdravila lahko dajejo le moškim, pri katerih tako simptomi in znaki kot laboratorijske preiskave potrjujejo nenormalno nizke ravni testosterona.
- Informacije o uporabi zdravil, ki vsebujejo testosteron, pri moških, starejših od 65 let, so skope. Raven testosterona z leti naravno upada in zdravila, ki vsebujejo testosteron, v EU niso odobrena za zviševanje ravni testosterona pri zdravih starejših moških.
- Bolniki, ki imajo kakršne koli skrbi v zvezi z zdravljenjem, naj se posvetujejo z zdravnikom ali farmacevtom.

Informacije za zdravstvene delavce

Zdravila, ki vsebujejo testosteron, so v EU odobrena za zdravljenje hipogonadizma pri moških. Po nedavno objavljenih dokazih, ki so kazali povečano tveganje kardiovaskularnih dogodkov, zlasti miokardnega infarkta, pri moških, zdravljenih s testosteronom, je bilo pregledano razmerje med koristmi in tveganji teh zdravil.

- Čeprav nekatere študije kažejo povečano tveganje kardiovaskularnih dogodkov pri moških, zdravljenih s testosteronom, ugotovitve v literaturi tega ne kažejo dosledno. Ob upoštevanju vseh podatkov so dokazi glede povečanega kardiovaskularnega tveganja, povezanega z uporabo testosterona, še vedno šibki in neprepričljivi.
- Nadomestno testosterosko zdravljenje se lahko uvede le, če je bilo pomanjkanje hormona potrjeno s kliničnimi značilnostmi in biokemičnimi preiskavami. Med zdravljenjem je nato treba redno spremljati ravni testosterona. Redno je treba spremljati tudi hemoglobin, hematokrit, jetrno funkcijo in profil lipidov v krvi.
- Pri bolnikih s hudo srčno, jetrno ali ledvično insuficienco ali ishemično srčno boleznijo lahko zdravljenje s testosteronom povzroči hude zaplete, za katere je značilen edem s kongestivnim srčnim popuščanjem ali brez njega. V takih primerih je treba zdravljenje takoj prekiniti.
- Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z obstoječo hipertenzijo, ker lahko testosteron povzroči povišanje krvnega tlaka.

- Izkušnje glede varnosti in učinkovitosti uporabe teh zdravil pri bolnikih, starejših od 65 let, so omejene. Treba je upoštevati, da fiziološke ravni testosterona v krvi z leti nekoliko upadajo, pri čemer pa ni veljavnega soglasja o referenčnih vrednostih za ustrezne letom primerne ravni testosterona, in da uporaba zdravil, ki vsebujejo testosteron, za zviševanje teh ravni pri zdravih starejših moških v EU ni odobrena.

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo testosteron, temeljijo na pregledu razpoložljivih podatkov iz kliničnih preskušanj, opazovalnih študij, metaanaliz, podatkov iz obdobja trženja in dodatnih objavljenih podatkov o kardiovaskularnem tveganju, povezanem z zdravljenjem s testosteronom, ki ga je opravil odbor PRAC.

- Nekaterne nedavne študije so pokazale povečano tveganje kardiovaskularnih dogodkov pri moških, zdravljenih s testosteronom. Pojavili so se zlasti pomisleki glede morebitnega povečanega tveganja kardiovaskularnih dogodkov, predvsem miokardnega infarkta, pri moških s srčno boleznijo, zdravljenih s testosteronom.¹⁻³
- Vendar pa druge ugotovitve⁴⁻⁷ ne dokazujejo povezave med testosteronom in kardiovaskularnimi dogodki, podatki iz večnacionalne opazovalne registrske študije (RHYME), ki je preučevala izide glede zdravja prostate pri moških, ki so se več kot dve leti zdravili s testosteronom, pa kažejo, da so bili kardiovaskularni dogodki v pričakovanem razponu.
- Kardiovaskularna varnost zdravil, ki vsebujejo testosteron, se bo še naprej spremljala, ugotovitve študij, ki še potekajo, pa bodo, ko bodo na voljo, zajete z naslednjo redno oceno razmerja med tveganji in koristmi.
- Ustreznih podatkov o varnosti in učinkovitosti pri bolnikih s hipogonadizmom, povezanim s starostjo, in opredeljenih referenčnih vrednosti za starejše bolnike ni; potrebne so nadaljnje študije.

Referenčna 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), str. 238, izveček #1353. Na voljo na: <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.

Več o zdravilih

Zdravila, ki vsebujejo testosteron, se uporabljajo za nadomeščanje testosterona pri moških s hipogonadizmom. Uporaba testosterona pri starejših zdravih moških v EU ni odobrena.

Zdravila, ki vsebujejo testosteron, so bila z nacionalnimi postopki pod različnimi tržnimi imeni odobrena v vseh državah članicah EU. Na voljo so v različnih farmacevtskih oblikah, kot so peroralne kapsule, implantati, ki se injicirajo pod kožo, ter obliži, geli ali raztopine, ki se nanašajo na kožo.

Testosteron je hormon, znan kot androgeni hormon, odgovoren za razvoj in vzdrževanje reproduktivne funkcije in spolnih značilnosti pri moških. Pri moških s hipogonadizmom so ravni testosterona nenormalno nizke, kar vpliva na normalen spolni razvoj in funkcijo. Zdravila, ki vsebujejo testosteron, delujejo tako, da nadomeščajo manjkajoči testosteron in pomagajo ponovno vzpostaviti normalne ravni testosterona, da bi zagotovili normalen spolni razvoj in funkcijo pri moških. Možni znaki in simptomi hipogonadizma vključujejo nepopoln spolni razvoj, zmanjšano spolno funkcijo, neplodnost, utrujenost, depresivno razpoloženje, blago anemijo, zmanjšano mišično maso in moč ter povečano telesno maščobo.

Več o postopku

Pregled zdravil, ki vsebujejo testosteron, se je pričel 27. marca 2014 na zahtevo Estonije v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES. Sprožen je bil zaradi pomislekov glede poročil o neželenih učinkih teh zdravil na srce.

Pregled teh podatkov je najprej opravil odbor PRAC, odbor Evropske agencije za zdravila, zadolžen za ocenjevanje vprašanj v zvezi z varnostjo zdravil za uporabo v humani medicini. Priporočila odbora PRAC so bila posredovana skupini CMDh, ki je sprejela končno stališče. Skupina CMDh, organ, ki predstavlja vse države članice EU, je odgovorna za zagotavljanje usklajenih varnostnih standardov po vsej EU za zdravila, odobrena z nacionalnimi postopki.

Ker je bilo stališče skupine CMDh sprejeto soglasno, bo zdaj uveljavljeno neposredno v skladu s sprejetim časovnim razporedom v državah članicah, v katerih so bila zdravila odobrena.

Stopite v stik z našim tiskovnim predstavnikom

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-pošta: press@ema.europa.eu