



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 listopad 2014
EMA/706140/2014

Brak jednoznacznych dowodów na zwiększone ryzyko występowania problemów z sercem przy stosowaniu leków zawierających testosteron

CMDh¹, ciało regulacyjne reprezentujące państwa członkowskie UE, przyjął jednogłośnie, że nie ma jednoznacznych dowodów na zwiększone ryzyko występowania problemów z sercem przy stosowaniu leków zawierających testosteron u mężczyzn, którym brakuje tego hormonu (schorzenie określane jako hipogonadyzm). Jednak druki informacyjne zostaną uzupełnione zgodnie z najnowszymi danymi dotyczącymi bezpieczeństwa i uwzględnią ostrzeżenia mówiące, że brak testosteronu powinien manifestować się objawami podmiotowymi i przedmiotowymi oraz być potwierdzony badaniami laboratoryjnymi przed rozpoczęciem leczenia.

Stanowisko CMDh zostało opracowane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii EMA (ang. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee; PRAC), który przeanalizował ryzyko występowania poważnych problemów z pracą serca i układu krążenia, w szczególności zawałów serca, u pacjentów leczonych tymi lekami. Przegląd danych rozpoczęto ponieważ niektóre z najnowszych badań sugerowały wzrost ryzyka wystąpienia problemów z sercem u mężczyzn stosujących testosteron, w porównaniu z mężczyznami, którzy nie przyjmują tego leku. PRAC rozpatrzył te badania oraz dane pochodzące z innych badań i analiz, oraz informacje dotyczące bezpieczeństwa zbierane od czasu wprowadzenia leku do obrotu. Na tej podstawie PRAC stwierdził, że dowody na ryzyko wywoływanie problemów z sercem nie są jednoznaczne; niektóre badania sugerowały wzrost ryzyka, podczas gdy inne – nie, a niektóre z badań były tak zaprojektowane, że nie można z nich wysnuć wniosków. PRAC także zwrócił uwagę na to, że sam testosteron może zwiększać ryzyko występowania problemów z sercem.

PRAC zalecił aktualizację druków informacyjnych zgodnie z najnowszymi dowodami, uwzględniając ostrzeżenia dla osób, które mogą być narażone na większe ryzyko wystąpienia problemów z sercem. Druki informacyjne powinny także zawierać jasną informację mówiącą, że testosteron należy stosować jedynie w przypadku wyjątkowo niskiego poziomu tego hormonu manifestującego się objawami podmiotowymi i przedmiotowymi, oraz potwierdzonego odpowiednimi badaniami laboratoryjnymi. Poziom testosteronu może naturalnie spadać z wiekiem, ale wyrównanie go nie jest jednym ze wskazań dopuszczonym dla stosowania tego leku w UE. PRAC uznał także, że ryzyko działania na serce

¹ Grupa Koordynacyjna ds. Procedur Wzajemnego Uznania i Zdecentralizowanej dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi



i układ krążenia oraz wszelkie możliwe mechanizmy występowania takich działań należy nadal monitorować, a informacje z trwających badań powinny być dostarczane w ramach kolejnej oceny bezpieczeństwa (które te leki, podobnie jak wszystkie leki dopuszczone w UE, podlegają).

CMDh zatwierdziła zalecenia PRAC jednogłośnie i zostaną one wdrożone przez państwa członkowskie, w których te leki są dopuszczone do obrotu, zgodnie z ustalonym kalendarzem.

Informacje dla pacjentów

- Testosteron jest hormonem odpowiadającym za normalny rozwój i funkcjonowanie płciowe u mężczyzn. Leki zawierające testosteron są dopuszczone w UE do leczenia mężczyzn z odbiegającym od normy niskim poziomem tego hormonu (hipogonadyzm).
- Niektóre z najnowszych badań sugerują, że stosowanie testosteronu może zwiększać ryzyko wystąpienia zawału serca, lub mieć inne poważne działanie na serce i krążenie. Jednak dokładna analiza nie wykazała żadnych jednoznacznych dowodów, że faktycznie tak się dzieje.
- Zapobiegawczo druki informacyjne dla tych leków zostaną zaktualizowane o najnowsze informacje o ryzyku oraz o dodatkowe ostrzeżenia dotyczące bezpiecznego stosowania, a bezpieczeństwo tych leków będzie nadal dokładnie monitorowane.
- Pacjenci, którym przepisano testosteron powinni poinformować swoich lekarzy, jeśli są leczeni z powodu nadciśnienia, ponieważ testosteron może zwiększać ciśnienie.
- Druki informacyjne zostaną także zmienione, ażeby zawierały jasną informację, że leki te można podawać jedynie mężczyznom, u których występują objawy podmiotowe i przedmiotowe odbiegającego od normy niskiego poziomu testosteronu, potwierdzonego badaniami laboratoryjnymi.
- Nie ma zbyt wielu informacji o stosowaniu leków zawierających testosteron przez mężczyzn w wieku powyżej 65 lat. Poziom testosteronu naturalnie spada wraz z wiekiem, a leki zawierające testosteron nie są dopuszczone w UE do podnoszenia poziomu testosteronu u zdrowych, starszych mężczyzn.
- Pacjenci mający wątpliwości odnośnie swojego leczenia, powinni je omówić z lekarzem lub farmaceutą.

Informacje dla przedstawicieli zawodów medycznych

Leki zawierające testosteron są dopuszczone w UE do leczenia hipogonadyzmu u mężczyzn. Stosunek korzyści do ryzyka dla tych leków został przeanalizowany po opublikowaniu dowodów wskazujących na podwyższone ryzyko powikłań kardiologicznych, w szczególności zawałów u mężczyzn leczonych testosteronem.

- Chociaż niektóre badania wykazują wyższe ryzyko powikłań kardiologicznych u mężczyzn przyjmujących testosteron, w literaturze specjalistycznej nie można znaleźć jednoznacznych dowodów. Uwzględniając wszystkie dane, sygnał podwyższonego ryzyka powikłań kardiologicznych związanego ze stosowaniem testosteronu pozostaje niewystarczający i niejednoznaczny.
- Terapia zastępcza testosteronem powinna być rozpoczynana jedynie w przypadku potwierdzenia niedoboru hormonu za pomocą objawów klinicznych i badań biochemicznych. Należy regularnie monitorować poziom hemoglobiny, hematokrytów, funkcji wątroby i poziomu tłuszczu we krwi.

- U pacjentów cierpiących na ciężką niewydolność serca, wątroby lub nerek, lub z chorobą niedokrwinną serca, leczenie testosteronem może prowadzić do poważnych powikłań charakteryzujących się obrzękiem z lub bez zastoinową niewydolnością serca. W takich przypadkach należy natychmiast przerwać leczenie.
- Należy zachować ostrożność w leczeniu pacjentów z nadciśnieniem, ponieważ testosteron powodować podwyższenie ciśnienia krwi.
- Informacje na temat bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tych leków u pacjentów w wieku powyżej 65 lat są nieliczne. Należy pamiętać, że poziomy fizjologiczne testosteronu spadają nieco wraz z wiekiem, chociaż obecnie nie ma konsensusu co do właściwych poziomów testosteronu dla każdego wieku, a stosowanie leków dla podniesienia poziomu testosteronu u starszych mężczyzn nie jest dopuszczone w UE.

Zmiany w drukach informacyjnych dla leków zawierających testosteron opierają się na przeprowadzonym przez PRAC przeglądzie danych pochodzących z dostępnych badań klinicznych, badań obserwacyjnych, meta-analiz, danych porejestacyjnych dotyczących ryzyka powikłań kardiologicznych związanego z terapią testosteronem.

- Niektóre z najnowszych badań wykazały istnienie podwyższonego ryzyka wystąpienia powikłań kardiologicznych u mężczyzn leczonych testosteronem. W szczególności pojawiły się wątpliwości odnośnie potencjalnego ryzyka powikłań kardiologicznych, np. zawału serca, u mężczyzn leczonych testosteronem, u których wcześniej występowały choroby serca.¹⁻³
- Jednak inne wyniki⁴⁻⁷ nie potwierdzają istnienia związku pomiędzy testosteronem a powikłaniami kardiologicznymi, a dane z międzynarodowego badania obserwacyjnego o charakterze rejestru (RHYME) analizującego wpływ leczenia testosteronem na czynność gruczołu krokowego u mężczyzn przez okres dwóch lat, także wskazywały, że powikłania kardiologiczne występowały z przewidywaną częstością.
- Bezpieczeństwo stosowania leków zawierających testosteron, w szczególności wpływ na układ krążenia, nadal będzie monitorowane, a wyniki trwających badań zostaną uwzględnione w kolejnej analizie stosunku korzyści do ryzyka, kiedy będzie ona dostępna.
- Odpowiednie dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności u pacjentów z wywołanym wiekiem hipogonadyzmem oraz wartości odniesienia dla starszych pacjentów są niewystarczające i wymagają dalszych badań.

Bibliografia

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, abstract #1353 <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.

Dodatkowe informacje o leku

Leki zawierające testosteron są stosowane do zastąpienia testosteronu u mężczyzn z hipogonadyzmem. Stosowanie testosteronu u zdrowych starszych mężczyzn nie zostało dopuszczone w UE.

Leki zawierające testosteron zostały dopuszczone we wszystkich państwach członkowskich UE za pomocą procedur narodowych, pod różnymi nazwami handlowymi. Są one dostępne w różnych postaciach, np. w formie kapsułek doustnych, implantów wszczepianych pod skórę oraz jako plastry, żele i roztwory do nanoszenia na skórę.

Testosteron jest hormonem, określanym też jako androgen, odpowiadającym za rozwój i podtrzymanie funkcji reprodukcyjnych i płciowych u mężczyzn. Mężczyźni z hipogonadyzmem mają odbiegający od normy niski poziom tego hormonu, co ma wpływ na normalny rozwój i funkcje seksualne. Leki zawierające testosteron działają poprzez zastępowanie brakującego testosteronu, co prowadzi do przywrócenia normalnego poziomu hormonu i normalizacji rozwoju i funkcji seksualnych u mężczyzn. Możliwe objawy podmiotowe i przedmiotowe mogą obejmować: niepełny rozwój płciowy, obniżenie funkcji seksualnych, niepłodność, zmęczenie, depresję, łagodną anemię, zmniejszenie masy mięśniowej i siły oraz zwiększenie masy tłuszczowej.

Dodatkowe informacje o procedurze

Przegląd danych dla testosteronu rozpoczęto 27 marca 2014 r. na wniosek Estonii, na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, złożonego w wyniku zgłoszeń o działaniach niepożądanych tych leków.

Przegląd danych po raz pierwszy przeprowadzony został przez PRAC, Komitet EMA odpowiedzialny za ocenę kwestii bezpieczeństwa dla leków ludzkich. Zalecenia PRAC przesłano do CMDh, która przyjęła ostateczne stanowisko. CMDh, ciało reprezentujące wszystkie państwa UE, odpowiada za zapewnienie zharmonizowanych norm bezpieczeństwa dla leków dopuszczanych w ramach procedur narodowych w całej UE.

Ponieważ stanowisko CMDh zostało przyjęte jednogłośnie, zostanie wdrożone przez państwa członkowskie, w których lek jest dopuszczony do obrotu, zgodnie z przyjętym kalendarzem.