

21 de noviembre de 2014
EMA/706140/2014

Ausencia de pruebas concluyentes de un aumento del riesgo de problemas cardíacos con los medicamentos que contienen testosterona

El CMDh¹, una agencia reguladora que representa a los Estados miembros de la UE, ha acordado por consenso que no existen pruebas concluyentes de un aumento del riesgo de problemas cardíacos con los medicamentos que contienen testosterona en varones con déficit de esta hormona (un trastorno conocido como hipogonadismo). Sin embargo, la información sobre el producto debe actualizarse de acuerdo con las últimas pruebas disponibles sobre seguridad y con advertencias de que debe confirmarse la falta de testosterona mediante la presencia de signos y síntomas y los análisis de laboratorio correspondientes antes de tratar al paciente con estos medicamentos.

El acuerdo del CMDh se alcanzó tras una revisión por parte del Comité para la Determinación del Riesgo en Farmacovigilancia (PRAC) de la EMA, que analizó el riesgo de problemas cardiovasculares graves, en especial, infarto de miocardio, en varones tratados con estos medicamentos. La revisión se realizó porque algunos estudios recientes indicaban un aumento de los problemas cardíacos en varones que utilizan testosterona, comparado con los que no la utilizan. El PRAC consideró estos estudios, junto con los datos disponibles de otros estudios y análisis, así como la información sobre seguridad recopilada desde la comercialización, y observó que las pruebas de un riesgo de problemas cardíacos no eran concluyentes: algunos estudios indicaban un aumento del riesgo, mientras que otros no lo indicaban; además, había estudios con problemas de diseño que limitaban el alcance de las conclusiones que podían extraerse. El PRAC observó también que la falta de testosterona en sí misma podía aumentar el riesgo de problemas cardíacos.

El PRAC recomendó actualizar la información sobre el producto de acuerdo con las pruebas más recientes e incluir advertencias sobre quién tendría mayor riesgo de problemas cardíacos. La información sobre el producto debe dejar claro que la testosterona solo debe utilizarse después de que se confirme, mediante la presencia de signos y síntomas y los análisis de laboratorio pertinentes, que el nivel de la hormona es anormalmente bajo. Los niveles de testosterona bajan ligeramente de forma natural con la edad, pero en la UE no está autorizado el uso de estos medicamentos para la restitución de dichos niveles en varones de avanzada edad sanos. El PRAC también consideró que se deben seguir vigilando los riesgos de efectos cardiovasculares, así como cualquier posible mecanismo desencadenante de tales efectos, y que se debe aportar la información procedente de los estudios en

¹Grupo de Coordinación de los Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizados - Medicamentos Humanos

curso como parte de la próxima revisión periódica sobre la seguridad (a la cual estos medicamentos, como todos los medicamentos en la UE, están sujetos).

El CMDh ha apoyado por consenso las recomendaciones del PRAC, y los Estados miembros en los que estos medicamentos estén autorizados las aplicarán ahora directamente, siguiendo un calendario acordado.

Información para los pacientes

- La testosterona es una hormona responsable del desarrollo y función sexuales normales en el varón. Los medicamentos que contienen testosterona están aprobados en la UE para el tratamiento de varones con niveles anormalmente bajos de la hormona (hipogonadismo).
- Algunos estudios recientes han señalado que el uso de testosterona puede aumentar el riesgo de sufrir un ataque al corazón u otros efectos cardíacos y circulatorios graves. Sin embargo, una revisión en profundidad no permitió llegar a una prueba concluyente de que este fuera el caso.
- Como medida de precaución, la información sobre el producto para estos medicamentos se actualizará con la información más reciente sobre los riesgos y también se incluirán algunas advertencias adicionales para un uso seguro; la seguridad de los medicamentos se continuará vigilando estrechamente.
- Los pacientes a los que se les ha prescrito testosterona deben avisar a su médico en caso de que estén en tratamiento para la hipertensión, ya que la testosterona también puede aumentar la presión arterial.
- La información sobre el producto se modificará también para aclarar que estos medicamentos solo deben administrarse a varones en los que tanto la presencia de signos y síntomas como los análisis de laboratorio pertinentes confirmen unos niveles de testosterona anormalmente bajos.
- No se dispone de mucha información sobre el uso de medicamentos a base de testosterona en varones mayores de 65 años. Los niveles de testosterona bajan de forma natural con la edad, pero en la UE no están aprobados los medicamentos a base de testosterona para elevar dichos niveles en varones de avanzada edad sanos.
- Los pacientes que tengan dudas sobre su tratamiento deben consultar a su médico o farmacéutico.

Información para los profesionales sanitarios

Los medicamentos a base de testosterona están aprobados en la UE para el tratamiento del hipogonadismo masculino. La relación beneficio/riesgo de estos medicamentos se ha revisado tras las pruebas recientemente publicadas que apuntan a un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares, especialmente infarto de miocardio, en varones tratados con testosterona.

- Aunque algunos estudios muestran un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares en varones tratados con testosterona, la literatura médica no es concluyente al respecto. Teniendo en cuenta todos los datos, la señal de un aumento del riesgo cardiovascular asociado a la terapia con testosterona sigue siendo inconsistente y no concluyente.
- La terapia de sustitución de testosterona solo se debe utilizar cuando el déficit de la hormona se ha confirmado mediante signos clínicos y análisis bioquímicos. Por tanto, los niveles de testosterona se deben controlar de forma periódica durante el tratamiento. También se deben controlar periódicamente la hemoglobina, el hematocrito, la función hepática y los lípidos sanguíneos.

- En los pacientes con grave insuficiencia cardíaca, hepática o renal, o con cardiopatía isquémica, el tratamiento con testosterona puede provocar graves complicaciones caracterizadas por edema, con o sin insuficiencia cardíaca congestiva. En tal caso, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.
- También se deben extremar las precauciones en pacientes hipertensos, ya que la testosterona puede provocar un aumento de la presión arterial.
- La experiencia sobre la seguridad y eficacia del uso de estos medicamentos en pacientes mayores de 65 años es limitada. Se debe tener presente que los niveles fisiológicos de testosterona disminuyen ligeramente con la edad, aunque actualmente no hay un consenso sobre los valores de referencia de testosterona para cada edad específica y el uso de estos medicamentos para aumentar dichos niveles en varones de avanzada edad sanos no está autorizado en la UE.

Los cambios en la información sobre el producto para los medicamentos que contienen testosterona se basan en la revisión por parte del PRAC de los datos disponibles procedentes de ensayos clínicos, estudios observacionales, metaanálisis, datos de farmacovigilancia y otros datos publicados sobre los riesgos cardiovasculares de la terapia con testosterona.

- Algunos estudios recientes han mostrado un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares en varones tratados con testosterona. En particular, se plantearon problemas relativos al posible aumento del riesgo de episodios cardiovasculares, concretamente infarto de miocardio, en varones tratados con testosterona y que presentaban una enfermedad cardíaca preexistente.¹⁻³
- Sin embargo, otros resultados⁴⁻⁷ no aportan pruebas de una relación entre testosterona y episodios cardiovasculares, y los datos de un estudio de registro observacional multinacional (RHYME) que analizó la morbilidad y mortalidad prostática en varones tratados con testosterona durante más de 2 años también demostraron que los episodios cardiovasculares se encontraban dentro de lo previsto.
- La seguridad cardiovascular de los medicamentos a base de testosterona se seguirá controlando y los resultados de los estudios en curso se reflejarán en las próximas evaluaciones periódicas de la relación beneficio/riesgo, cuando estén disponibles.
- Faltan datos relevantes sobre la seguridad y eficacia en pacientes con hipogonadismo asociado a la edad, así como unos valores fisiológicos de referencia aceptados en pacientes de avanzada edad; se requieren más estudios.

Referencias bibliográficas.

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. Available at: <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.

Más información sobre el medicamento

Los medicamentos que contienen testosterona se utilizan para reemplazar a la testosterona natural en varones con hipogonadismo. El uso de testosterona en varones de avanzada edad sanos no está autorizado en la UE.

Los medicamentos que contienen testosterona se han autorizado en todos los Estados miembros de la UE por procedimientos nacionales, con varias marcas comerciales. Se presentan en diversas formulaciones, como cápsulas orales, implantes que se inyectan bajo la piel y parches, geles o soluciones de aplicación cutánea.

La testosterona es una hormona, conocida como un andrógeno, responsable del desarrollo y mantenimiento de la función reproductiva y los caracteres sexuales en los varones. En los varones con hipogonadismo, los niveles de testosterona son anormalmente bajos, lo que afecta al desarrollo y la función sexuales normales. Los medicamentos que contienen testosterona reemplazan la testosterona que falta y ayudan a restaurar los niveles normales de esta hormona para asegurar el desarrollo y la función sexuales normales en el varón. Los posibles signos y síntomas son desarrollo sexual incompleto, disminución de la función sexual, infertilidad, fatiga, estado de ánimo depresivo, anemia leve, reducción de la masa y la fuerza muscular y aumento de la grasa corporal.

Más información sobre el procedimiento

La revisión de los medicamentos que contienen testosterona se inició el 27 de marzo de 2014 a requerimiento de Estonia, conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE. Se hizo tras la preocupación suscitada por informes sobre efectos adversos cardíacos provocados por estos medicamentos.

La revisión de estos datos la realizó en primer lugar el PRAC, el comité de la EMA responsable de evaluar los problemas de seguridad en los medicamento de uso humano. Las recomendaciones del PRAC se enviaron al CMDh, que alcanzó un acuerdo final. El CMDh, un organismo que representa a los Estados miembros de la UE, es responsable de garantizar unas normas de seguridad armonizadas para los medicamentos autorizados mediante procedimientos nacionales en la UE.

Como el acuerdo del CMDh se adoptó por consenso, los Estados miembros en los que estos medicamentos estén autorizados aplicarán ahora directamente las recomendaciones, siguiendo un calendario acordado.

Contacto con nuestro responsable de la Oficina de Prensa

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

Correo electrónico: press@ema.europa.eu