



21 novembre 2014  
EMA/706140/2014

## Nessuna prova consistente di un aumento sistematico del rischio di problemi cardiaci con i medicinali contenenti testosterone

Il CMDh<sup>1</sup>, un organismo normativo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, ha convenuto all'unanimità che non vi sono prove di un aumento sistematico del rischio di problemi cardiaci con i medicinali contenenti testosterone, negli uomini che presentano un deficit di questo ormone (un'affezione nota come ipogonadismo). Tuttavia, le informazioni sul prodotto devono essere aggiornate in linea con le più recenti prove disponibili in merito alla sicurezza e con le avvertenze riguardo alla necessità che la carenza di testosterone sia confermata da segni e sintomi e da esami di laboratorio, prima di iniziare il trattamento con questi medicinali.

La posizione del CMDh fa seguito a un riesame condotto dal Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA), che ha analizzato il rischio di problemi gravi a carico del cuore e della circolazione, in particolare infarto cardiaco, negli uomini trattati con questi medicinali. Il riesame era stato avviato perché alcuni studi recenti indicavano un aumento dei problemi cardiaci negli uomini che utilizzavano testosterone, rispetto agli uomini che non ne facevano uso. Il PRAC ha preso in esame questi studi, unitamente ai dati disponibili provenienti da altri studi e analisi, e le informazioni sulla sicurezza raccolte dopo l'immissione in commercio, riscontrando che le prove in merito al rischio di problemi cardiaci erano contraddittorie: alcuni studi, a differenza di altri, indicavano un aumento del rischio e alcuni degli studi presentavano problemi di disegno, che limitavano le conclusioni da essi derivabili. Il PRAC ha rilevato inoltre che la carenza di testosterone stessa potrebbe aumentare il rischio di problemi cardiaci.

Il PRAC ha raccomandato di aggiornare le informazioni sul prodotto, in linea con le prove più recenti, e di prevedere l'inserimento di avvertenze riguardo ai soggetti che potrebbero avere un maggiore rischio di problemi cardiaci. Le informazioni sul prodotto devono specificare chiaramente che il testosterone deve essere usato solo quando un livello eccezionalmente basso di questo ormone sia stato confermato da segni e sintomi e da opportuni esami di laboratorio. I livelli di testosterone calano in modo naturale con l'età, ma l'uso del medicinale per il ripristino di questi livelli in uomini anziani sani non è autorizzato nell'UE. Il PRAC ha ritenuto inoltre che i rischi di effetti a carico del cuore e della circolazione, e gli eventuali potenziali meccanismi che producono tali effetti, debbano continuare a essere monitorati e che le informazioni derivanti dagli studi in corso debbano essere fornite nell'ambito

---

<sup>1</sup> Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate - medicinali per uso umano



del prossimo riesame della sicurezza periodico (a cui questi medicinali, come tutti i medicinali nell'UE, sono assoggettati).

Il CMDh ha approvato all'unanimità le raccomandazioni del PRAC, che saranno ora direttamente attuate secondo una tempistica concordata dagli Stati membri in cui i medicinali sono autorizzati.

### **Informazioni per i pazienti**

- Il testosterone è un ormone responsabile del normale sviluppo e della normale funzione sessuale negli uomini. I medicinali contenenti testosterone sono autorizzati nell'UE per il trattamento di livelli eccezionalmente bassi di questo ormone (ipogonadismo) negli uomini.
- Alcuni studi recenti hanno indicato che l'uso di testosterone può aumentare il rischio di infarto cardiaco o di altri effetti gravi a carico del cuore e della circolazione negli uomini. Tuttavia, un riesame approfondito non ha riscontrato prove conclusive a tale riguardo.
- A titolo precauzionale, le informazioni sul prodotto per questi medicinali saranno aggiornate con i dati più recenti in merito ai rischi, unitamente ad alcune avvertenze aggiuntive per l'impiego sicuro; la sicurezza dei medicinali continuerà poi a essere attentamente monitorata.
- I pazienti a cui viene prescritto il testosterone devono informare il medico nel caso in cui seguano un trattamento per l'ipertensione, in quanto il testosterone può aumentare la pressione sanguigna.
- Le informazioni sul prodotto saranno inoltre modificate per specificare che questi medicinali devono essere somministrati esclusivamente a uomini in cui segni, sintomi ed esami di laboratorio confermino la presenza di livelli eccezionalmente bassi di testosterone.
- Non sono disponibili molte informazioni sull'uso di medicinali contenenti testosterone in uomini di età superiore a 65 anni. Il livello di testosterone si riduce in modo naturale con l'età e l'impiego di medicinali contenenti testosterone non è approvato nell'UE per aumentare i livelli di questo ormone in uomini anziani sani.
- Per qualsiasi dubbio riguardo al trattamento, i pazienti devono rivolgersi al medico o al farmacista.

### **Informazioni per gli operatori sanitari**

I medicinali contenenti testosterone sono autorizzati nell'UE per il trattamento dell'ipogonadismo maschile. Il rapporto rischi/benefici di questi medicinali è stato riesaminato in seguito a evidenze di recente pubblicazione, che hanno indicato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari, in particolare infarto del miocardio, in uomini trattati con testosterone.

- Sebbene alcuni studi evidenzino un aumento del rischio di eventi cardiovascolari negli uomini trattati con testosterone, i risultati presenti in letteratura non dimostrano tale aumento in modo sistematico. Tenendo conto della totalità dei dati, il segnale di un aumento del rischio cardiovascolare associato all'uso di testosterone rimane debole e non conclusivo.
- La terapia sostitutiva con testosterone deve essere prescritta solo nel caso in cui il deficit di tale ormone sia stato confermato dalle caratteristiche cliniche e dai test biochimici. I livelli di testosterone devono essere monitorati periodicamente durante il trattamento. Anche emoglobina, ematocrito, funzione epatica e profilo lipemico devono essere tenuti sotto regolare osservazione.
- Nei pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca, epatica o renale o da cardiopatia ischemica, il trattamento con testosterone può causare complicanze gravi, caratterizzate da edema con o senza

insufficienza cardiaca congestizia. In tale caso, il trattamento deve essere interrotto immediatamente.

- Si consiglia cautela nei pazienti con ipertensione preesistente, poiché il testosterone può causare un aumento della pressione arteriosa.
- L'esperienza riguardo alla sicurezza e all'efficacia dell'uso di questi medicinali in pazienti di età superiore a 65 anni è limitata. Si deve tenere presente che i livelli fisiologici di testosterone si riducono in una certa misura con l'età, sebbene non vi sia un parere unanime in merito ai valori di riferimento adeguati di testosterone specifici per l'età, e l'uso per aumentare tali livelli in uomini anziani sani non è autorizzato nell'UE.

Le modifiche alle informazioni sul prodotto per i medicinali contenenti testosterone si basano su un riesame condotto dal PRAC dei dati disponibili derivati da sperimentazioni cliniche, studi osservazionali, meta-analisi, dati post-immissione in commercio e altri dati pubblicati sui rischi cardiovascolari associati alla terapia con testosterone.

- Alcuni studi recenti hanno evidenziato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari negli uomini trattati con testosterone. In particolare, sono stati sollevati timori riguardo a un potenziale aumento del rischio di eventi cardiovascolari, in particolare infarto del miocardio, negli uomini trattati con testosterone e affetti da una cardiopatia preesistente.<sup>1-3</sup>
- Tuttavia, altri risultati<sup>4-7</sup> non forniscono prove di un'associazione fra testosterone ed eventi cardiovascolari, mentre i dati derivati da uno studio di registro osservazionale multinazionale (RHIME), che ha esaminato gli esiti in termini di salute della prostata in uomini trattati con testosterone per oltre due anni, indicano eventi cardiovascolari all'interno dell'intervallo previsto.
- La sicurezza cardiovascolare dei medicinali contenenti testosterone continuerà a essere monitorata e i risultati degli studi in corso saranno riportati nelle prossime valutazioni periodiche del rapporto rischi/benefici, quando disponibili.
- Data la mancanza di dati pertinenti in merito a sicurezza ed efficacia nei pazienti con ipogonadismo correlato all'età e di valori di riferimento fisiologici consolidati nei pazienti anziani, sono necessari ulteriori studi.

## 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), p. 238, abstract #1353. Disponibile sul sito: <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.

---

### **Informazioni aggiuntive sul medicinale**

I medicinali contenenti testosterone sono utilizzati per la terapia sostitutiva del testosterone negli uomini affetti da ipogonadismo. L'uso di testosterone negli uomini anziani sani non è autorizzato nell'UE.

I medicinali contenenti testosterone sono stati autorizzati in tutti gli Stati membri dell'UE tramite procedure nazionali, con varie denominazioni commerciali. Sono disponibili in svariate formulazioni, quali capsule orali, impianti da iniettare per via sottocutanea e cerotti, gel o soluzioni applicabili sulla cute.

Il testosterone è un ormone, noto come androgeno, responsabile dello sviluppo e del mantenimento della funzione riproduttiva e dei caratteri sessuali negli uomini. Negli uomini affetti da ipogonadismo i livelli di testosterone sono eccezionalmente bassi, con conseguenze sul normale sviluppo e sulla normale funzione sessuale. I medicinali contenenti testosterone agiscono sostituendo l'ormone mancante, contribuendo a normalizzare i livelli di testosterone per assicurare un normale sviluppo e una normale funzione sessuale negli uomini. Possibili segni e sintomi comprendono sviluppo sessuale incompleto, riduzione della funzione sessuale, infertilità, affaticamento, depressione dell'umore, lieve anemia, riduzione della massa muscolare e della forza e aumento del grasso corporeo.

### **Informazioni aggiuntive sulla procedura**

Il riesame del testosterone è stato avviato il 27 marzo 2014 su richiesta dell'Estonia, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, in seguito a timori riguardanti segnalazioni di effetti indesiderati di questi medicinali a livello cardiaco.

Un riesame di questi dati è stato inizialmente condotto dal PRAC, il comitato dell'EMA responsabile della valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali per uso umano. Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al CMDh, che ha adottato una decisione definitiva. Il CMDh, un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, è responsabile di garantire standard di sicurezza armonizzati in tutta l'UE per i medicinali autorizzati tramite procedure nazionali.

Essendo stata approvata all'unanimità, la decisione del CMDh sarà ora direttamente attuata secondo una tempistica concordata dagli Stati membri in cui i medicinali sono autorizzati.

---

### **Per contattare il nostro addetto stampa**

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)