



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 ta' Novembru 2014  
EMA/706140/2014

## L-ebda evidenza konsistenti ta' riskju miżjud ta' problemi tal-qalb b'mediċini li fihom testosterone

Is-CMDh<sup>1</sup>, korp regolatorju li jirrappreżenta l-Istati Membri tal-UE, qabel b'kunsens li ma hemm ebda evidenza konsistenti ta' riskju miżjud ta' problemi tal-qalb b'mediċini li fihom testosterone f'irġiel li għandhom nuqqas tal-ormon (kundizzjoni magħrufa bħala ipogonadiżmu). Madankollu, l-informazzjoni dwar il-prodott għandha tiġi aġġornata f'konformità mal-evidenza disponibbli dwar is-sigurtà l-aktar attwali, u bi twissijiet li n-nuqqas ta' testosterone għandu jiġi kkonfermat b'sinjali u sintomi u testijiet fil-laboratorji qabel ma jiġu kkurati irġiel b'dawn il-mediċini.

Il-pożizzjoni tas-CMDh issegwi rieżami mill-Kumitat għall-Evalwazzjoni tar-Riskji fil-qasam tal-Farmakoviġilanza (PRAC) tal-EMA li ħares lejn ir-riskji ta' problemi serji li jaffettwaw il-qalb u ċ-ċirkolazzjoni, partikolarment attakki tal-qalb, f'irġiel ikkurati b'dawn il-mediċini. Ir-rieżami nbdiat minħabba xi studji riċenti li jissuġġerixxu zieda fil-problemi tal-qalb f'irġiel li jużaw testosterone, meta mqabbla ma' rġiel li ma jużawhx. Il-PRAC ikkunsidra dawn l-istudji flimkien ma' data disponibbli oħra minn studji u analizzjiet oħrajn, u informazzjoni dwar is-sigurtà miġbura mit-tqegħid fis-suq, u sab li l-evidenza fir-rigward tar-riskju ta' problemi tal-qalb ma kinitx konsistenti: xi studji ssuġġerew riskju miżjud, filwaqt li oħrajn le, u xi studji kellhom problemi fit-tfassil li l-limita l-konklużjonijiet li jistgħu jinstiltu minnhom. Il-PRAC innota wkoll li n-nuqqas ta' testosterone stess jista' jżid ir-riskju ta' problemi tal-qalb.

Il-PRAC irrakkomanda l-aġġornar tal-informazzjoni dwar il-prodott f'konformità mal-aħħar evidenza u li jiġu pprovduti twissijiet dwar dawk li jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' problemi tal-qalb. L-informazzjoni dwar il-prodott għandha tagħmila ċara li testosterone għandu jintuża biss meta livelli baxxi b'mod anormali tal-ormoni jiġu kkonfermati b'sinjali u b'sintomi u b'testijiet xierqa tal-laboratorju. Il-livelli ta' testosterone jinżlu xi ftit jew wisq b'mod naturali maż-żmien, iżda l-irkupru ta' dawn il-livelli f'irġiel anzjani b'saħħithom mhuwiex użu awtorizzat tal-mediċina fl-UE. Il-PRAC kompli jikkunsidra li r-riskji ta' effetti fuq il-qalb u ċ-ċirkolazzjoni, u kwalunkwe mekkaniżmu potenzjali għal effetti simili għandhom jibqgħu jiġu ssorveljati, u informazzjoni minn studji li għaddejnin għandha tiġi pprovduta bħala parti mir-rieżami regolari tas-sigurtà li jmiss (li għaliha huma soġġetti dawn il-mediċini, bħall-mediċini kollha fl-UE).

Is-CMDh approva r-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC b'kunsens u sejrjn jiġu implimentati direttament skont skeda taż-żmien maqbula mill-Istati Membri fejn il-mediċini huma awtorizzati.

<sup>1</sup> Grupp ta' koordinazzjoni għal proċedura tar-rikonoxximent reċiproku u l-proċedura decentralizzata - Bniedem



## Informazzjoni għall-pazjenti

- Testosterone huwa ormon responsabbli mill-żvilupp u l-funzjoni sesswali normali fl-irġiel. Medičini li fihom testosterone huma awtorizzati fl-UE għall-kura ta' rġiel b'livelli baxxi b'mod anormali tal-ormon (ipogonadiżmu).
- Xi studji riċenti ssuġġerew li l-użu ta' testosterone jista' jżid ir-riskju li raġel ikollu attakki tal-qalb jew effetti serji oħrajn fuq il-qalb u ċ-ċirkolazzjoni. Madankollu, rieżami fid-dettall ma sabitx evidenza konklussiva li dan huwa l-każ.
- Bħala prekawzjoni, l-informazzjoni dwar il-prodott għal dawn il-mediċini sejra tiġi aġġornata bl-aħħar informazzjoni dwar ir-riskji flimkien ma xi twissijiet addizzjonali għal użu sikur, u s-sigurtà tal-mediċini sejra tibqa' tiġi ssorveljata mill-qrib.
- Pazjenti li jingħataw testosterone għandhom ifakkru lit-tobba tagħhom jekk huma jkun qegħdin jiġu kkurati għal pressjoni għolja, minħabba li t-testosterone jista' jżid il-pressjoni tad-demem ukoll.
- L-informazzjoni dwar il-prodott sejra tiġi emendata wkoll sabiex tagħmilha ċara li dawn il-mediċini għandhom jingħataw biss lil irġiel li fihom, kemm sinjali u sintomi kif ukoll testijiet tal-laboratorju jikkonfermaw livelli baxxi b'mod anormali ta' testosterone.
- M'hemmx wisq informazzjoni dwar l-użu ta' mediċini li fihom testosterone f'irġiel ta' aktar minn 65 sena. Il-livelli ta' testosterone jinżlu b'mod naturali bl-età u mediċini li fihom testosterone mhumiex approvati fl-UE sabiex jintużaw biex jagħtu spinta lil-livelli ta' testosterone f'irġiel anzjani b'saħħithom.
- Pazjenti li jista' jkollhom xi tħassib dwar il-kura tagħhom għandhom jiddiskutuhom mat-tabib jew mal-ispizjar tagħhom.

## Informazzjoni għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa

Medičini li fihom testosterone huma awtorizzati fl-UE għall-kura ta' ipogonadiżmu fl-irġiel. Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' dawn il-mediċini ġie rivedut wara evidenza riċenti ppubblikata li tindika żieda fir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari, partikolarment infart mijokardijaku, f'irġiel ikkurati b'testosterone.

- Għalkemm xi studji juru żieda fir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari f'irġiel ikkurati b'testosterone, is-sejbiet fil-letteratura ma jurux dan b'mod konsistenti. Meta tiġi kkunsidrata d-data kollha, is-sinjal għal riskju kardjovaskulari assoċjat mal-użu ta' testosterone jibqa' wieħed dgħajjef u inkonklussiv.
- Terapija ta' sostituzzjoni tat-testosterone għandha tingħata biss meta nuqqas tal-ormon jiġi kkonfermat b'elementi kliniċi u b'testijiet bijokimiċi. Il-livelli tat-testosterone għandhom jiġu ssorveljati regolarment waqt il-kura. L-emoglobina, l-ematokrit, il-funzjoni tal-fwied u l-profil tal-lipidi fid-demem għandhom jiġu ssorveljati regolarment.
- F'pazjenti li jkun qegħdin isofru minn insuffiċjenzi kardijaċi, epatiċi jew renali severi jew mard tal-qalb iskemiku, kura b'testosterone tista' tikkawża kumplikazzjonijiet severi kkaratterizzati b'edema bi jew mingħajr insuffiċjenza kardijaka kongestiva. F'każ bħal dan, il-kura għandha titwaqqaf minnufih.
- Huwa rakkomandat ukoll li tingħata attenzjoni wkoll f'pazjenti bi pressjoni għolja pre-eżistenti, billi testosterone jista' jikkawża żieda fil-pressjoni.

- Hemm esperjenza limitata fuq is-sigurtà u l-effikaċja tal-użu ta' dawn il-medicini f'pazjenti ta' aktar minn 65 sena. Wieħed għandu jżomm f'moħħu li l-livelli fiżjoloġiċi ta' testosterone f'it jew wisq jonqsu bl-età, għalkemm ma hemm ebda kunsens attwali fuq valuri ta' referenza xierqa tat-testosterone speċifiċi għall-età, u l-użu biex jagħtu spinta lil dawn il-livelli f'irġiel anzjani b'saħħithom mhuwiex użu awtorizzat fl-UE.

Il-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott għal medicini li fihom testosterone huma bbażati fuq revizzjoni tal-PRAC tad-data disponibbli minn provi kliniċi, studji ta' osservazzjoni, meta-analizzijiet, data ta' wara t-tqegħid fis-suq u aktar data ppubblikata fuq ir-riskji kardjovaskulari assoċjati ma' terapija b'testosterone.

- Xi studji riċenti wrew żieda fir-riskju ta' avvenimenti kardjovaskulari f'irġiel ikkurati b'testosterone. B'mod partikolari, tqajjem tħassib fir-rigward ta' żieda fir-riskju potenzjali ta' avvenimenti kardjovaskulari, b'mod partikolari infart mijokardjali, f'irġiel ikkurati b'testosterone u li għandhom mard tal-qalb pre-eżistenti.<sup>1-3</sup>
- Madankollu, sejbiet oħrajn<sup>4-7</sup> ma jipprovdux evidenza ta' assoċjazzjoni bejn testosterone u avvenimenti kardjovaskulari, u data minn studju ta' osservazzjoni tar-reġistru multinazzjonali (RHYME) li ħares lejn ir-riżultati tas-saħħa tal-prostata f'irġiel ikkurati b'testosterone għal aktar minn sentejn indikat ukoll avvenimenti kardjovaskulari fil-firxa mistennija.
- Is-sigurtà kardjovaskulari ta' medicini li fihom testosterone sejra tibqa' tiġi ssorveljata u s-sejbiet ta' studji li għaddejjin sejrjn jiġu riflessi fl-evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju regolari li jmiss meta jkunu disponibbli.
- Data dwar is-sigurtà u l-effikaċja f'pazjenti b'ipogonadiżmu relatat mal-età u l-valuri ta' referenza fiżjoloġiċi stabbiliti f'pazjenti li huma mdaħħla aktar fl-età huma neqsin, u hemm bżonn ta' aktar studji.

#### Referenzi.

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.

---

## Iktar dwar il-mediċina

Mediċini li fihom testosterone jintużaw biex jissostitwixxu testosterone f'irġiel b'ipogonadiżmu. L-użu ta' testosterone f'irġiel anzjani b'saħħithom mhuwiex użu awtorizzat fl-UE.

Mediċini li fihom testosterone ġew awtorizzati fl-Istati Membri tal-UE kollha permezz ta' proċeduri nazzjonali b'diversi ismijiet kummerċjali. Huma disponibbli f'diversi formulazzjonijiet bħal kapsuli orali, impjanti li jiġu injettati taħt il-ġilda u bħala impjastri, ġell jew soluzzjonijiet li jiġu applikati fuq il-ġilda.

Testosterone huwa ormon, magħruf bħala androġenu, responsabbli mill-iżvilupp u l-manteniment tal-funzjoni riproduttiva u l-karatteristiċi sesswali fl-irġiel. F'irġiel b'ipogonadiżmu, il-livelli ta' testosterone huma baxxi b'mod anormali, u dan jaffettwa l-iżvilupp u l-funzjoni sesswali normali. Mediċini li fihom testosterone jaħdmu billi jissostitwixxu t-testosterone li hu nieqes, jgħinu l-irkupru ta' livelli ta' testosterone normali sabiex jiżguraw żvilupp u funzjoni sesswali normali fl-irġiel. Sinjali u sintomi possibbli jinkludu żvilupp sesswali mhux komplet, tnaqqis fil-funzjoni sesswali, infertilità, gheja, burdata depressa, anemija ħafifa, massa u saħħa tal-muskoli mnaqqsa u żieda fix-xaħam tal-ġisem.

## Iktar dwar il-proċedura

Ir-rieżami ta' testosterone nbdiet fis-27 ta' Marzu 2014 fuq talba tal-Estonja skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE. Din issewgi tħassib fuq rapporti dwar l-effetti sekondarji ta' dawn il-mediċini fuq il-qalb.

L-ewwel rieżami ta' din id-data sar mill-PRAC, il-Kumitat tal-EMA responsabbli mill-evalwazzjoni ta' kwistjonijiet ta' sigurtà għal mediċini għall-bnedmin. Ir-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC intbagħtu lis-CMDh, li adotta pożizzjoni finali. Is-CMDh, korp li jirrappreżenta lill-Istati Membri tal-UE, huwa responsabbli li jiżgura standards ta' sigurtà armonizzati għal mediċini awtorizzati permezz ta' proċeduri nazzjonali madwar l-UE.

Billi l-pożizzjoni tas-CMDh ġiet adottata b'konsens, sejra tiġi implementata direttament skont skeda ta' żmien maqbula mill-Istati Membri fejn il-mediċini huma awtorizzati.

---

## Ikkuntattja lill-uffiċjal tal-istampa tagħna

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

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