

21 de novembro de 2014
EMA/706140/2014

Ausência de provas concludentes de que os medicamentos contendo testosterona comportam um risco acrescido de problemas cardíacos

O CMD(h)¹, um organismo regulador que representa os Estados-Membros da UE, concordou, por consenso, não existirem provas coerentes de um risco acrescido de problemas cardíacos associado à utilização de medicamentos contendo testosterona em homens que apresentam uma deficiência da hormona (um estado clínico designado de hipogonadismo). Todavia, a informação do medicamento deve ser atualizada em consonância com as provas mais recentes disponíveis em matéria de segurança e com avisos indicando que a falta de testosterona deve ser confirmada por sinais, sintomas e testes de laboratório antes de o tratamento com estes medicamentos ser ministrado aos homens.

A posição do CMD(h) vem na sequência de uma revisão levada a cabo pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da EMA, que analisou o risco de problemas graves que afetam o coração e a circulação, designadamente ataques cardíacos, nos homens que são tratados com estes medicamentos. A revisão foi iniciada devido a alguns estudos recentes que sugerem um aumento dos problemas cardíacos nos homens que utilizam testosterona, comparativamente aos homens que não utilizam. O PRAC considerou estes estudos juntamente com dados disponíveis de outros estudos e análises, bem como informações sobre segurança recolhidas desde a introdução no mercado e concluiu que as provas relativas ao risco de problemas cardíacos eram inconcludentes: alguns estudos sugeriam um risco acrescido, ao passo que outros não, e alguns desses estudos tinham problemas de conceção que limitavam os achados que poderiam ser extraídos dos mesmos. O PRAC salientou igualmente que a própria falta de testosterona poderia aumentar o risco de problemas cardíacos.

O PRAC recomendou a atualização da informação do medicamento em consonância com as provas mais recentes e que sejam fornecidos avisos sobre as pessoas suscetíveis de estarem sujeitas a um risco acrescido de problemas cardíacos. A informação do medicamento deve esclarecer que a testosterona apenas deve ser utilizada quando tiver sido confirmado um nível anormalmente baixo da hormona por sinais, sintomas e testes em laboratório adequados. Os níveis de testosterona diminuem consideravelmente de forma natural à medida que a idade avança, mas a reposição desses níveis em homens idosos saudáveis não constitui uma utilização autorizada do medicamento na UE. O PRAC considerou ainda que os riscos dos efeitos no coração e na circulação e quaisquer potenciais mecanismos para esses efeitos devem continuar a ser objeto de controlo e devem ser fornecidas

¹ O Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado dos Medicamentos para Uso Humano

informações decorrentes dos estudos em curso enquanto parte da próxima revisão regular de segurança (à qual estes medicamentos, à semelhança de todos os medicamentos na UE, estão sujeitos).

O CMD(h) aprovou, por consenso, as recomendações do PRAC e as mesmas serão agora diretamente aplicadas com base num calendário acordado pelos Estados-Membros onde os medicamentos se encontram autorizados.

Informações destinadas aos doentes

- A testosterona é uma hormona responsável pelo desenvolvimento e função sexual normal nos homens. Os medicamentos contendo testosterona estão licenciados na UE para tratar homens com níveis anormalmente baixos da hormona (hipogonadismo).
- Alguns estudos recentes sugeriram que a utilização da testosterona poderá aumentar o risco de ataque cardíaco nos homens ou outros efeitos graves no coração e na circulação. No entanto, uma revisão exaustiva não encontrou provas conclusivas que sustentem essa tese.
- Por precaução, a informação do medicamento para estes medicamentos será atualizada com as informações mais recentes sobre os riscos, juntamente com alguns avisos adicionais para utilização segura e a segurança dos medicamentos continuará a ser controlada de perto.
- Os doentes a quem seja prescrita testosterona devem recordar aos seus médicos se estiverem a receber tratamento para a hipertensão arterial, uma vez que a testosterona pode também aumentar a pressão sanguínea.
- A informação do medicamento será igualmente alterada para esclarecer que estes medicamentos apenas devem ser administrados aos homens cujos sinais, sintomas e testes de laboratório confirmem níveis anormalmente baixos de testosterona.
- Não existe muita informação sobre a utilização de medicamentos contendo testosterona em homens com mais de 65 anos de idade. O nível de testosterona diminui de forma natural à medida que a idade avança e os medicamentos contendo testosterona não estão aprovados na UE para serem utilizados com a finalidade de aumentar os níveis de testosterona em homens idosos saudáveis.
- Os doentes que tenham dúvidas sobre o seu tratamento devem expô-las ao seu médico ou farmacêutico.

Informações destinadas aos profissionais de saúde

Os medicamentos contendo testosterona estão licenciados na UE para o tratamento do hipogonadismo masculino. A relação risco-benefício destes medicamentos foi revista na sequência das provas recentemente publicadas que apontam para um risco acrescido de acidentes cardiovasculares, nomeadamente enfarte do miocárdio, nos homens tratados com testosterona.

- Embora alguns estudos demonstrem um risco acrescido de acidentes cardiovasculares nos homens tratados com testosterona, os achados disponibilizados na literatura não o demonstram de uma forma concludente. Tendo em conta a globalidade dos dados, o sinal de um maior risco cardiovascular associado à utilização da testosterona continua a ser débil e inconclusivo.
- A terapia de reposição da testosterona apenas deve ser administrada quando a deficiência da hormona tiver sido confirmada por aspetos clínicos e testes bioquímicos. Posteriormente, os níveis de testosterona devem ser controlados com regularidade durante o tratamento. De igual modo,

devem também ser controlados regularmente a hemoglobina, o hematócrito, a função hepática e o perfil lipídico sanguíneo.

- Nos doentes que sofrem de insuficiência cardíaca, hepática ou renal aguda ou de cardiopatia isquêmica, o tratamento com testosterona pode causar complicações graves caracterizadas por edemas com ou sem insuficiência cardíaca congestiva. Nesse caso, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.
- Aconselha-se igualmente cautela nos doentes com hipertensão arterial preexistente, dado que a testosterona pode causar um aumento da pressão sanguínea.
- A experiência é limitada no tocante à segurança e eficácia da utilização destes medicamentos em doentes com mais de 65 anos de idade. Há que ter presente que os níveis fisiológicos de testosterona diminuem significativamente com a idade, embora atualmente não exista um consenso sobre valores de referência de testosterona adequados específicos da idade e a utilização para aumentar esses níveis em homens idosos saudáveis não seja uma utilização autorizada na UE.

As alterações à informação do medicamento para os medicamentos contendo testosterona têm por base uma análise realizada pelo PRAC dos dados disponíveis derivados dos ensaios clínicos, estudos observacionais, meta-análises, dados de pós-comercialização e dados suplementares publicados sobre os riscos cardiovasculares associados à terapia com testosterona.

- Alguns estudos recentes demonstram um maior risco de acidentes cardiovasculares nos homens tratados com testosterona. Concretamente, foram manifestadas preocupações relativamente ao potencial aumento do risco de acidentes cardiovasculares, nomeadamente enfarte do miocárdio, nos homens tratados com testosterona e que tenham doença cardiovascular preexistente.¹⁻³
- Não obstante, outras conclusões⁴⁻⁷ não fornecem provas de uma associação entre a testosterona e os acidentes cardiovasculares, e os dados de um estudo de registo observacional multinacional (RHYME) que analisa o resultado em matéria de saúde da próstata nos homens tratados com testosterona durante mais de dois anos indicam igualmente acidentes cardiovasculares no intervalo antecipado.
- A segurança cardiovascular dos medicamentos contendo testosterona continuará a ser controlada e os achados dos estudos em curso estarão patentes nas próximas avaliações da relação risco-benefício, quando estiverem disponíveis.
- Faltam dados relevantes em matéria de segurança e eficácia em doentes com hipogonadismo associado à idade e valores de referência fisiológicos estabelecidos para doentes mais velhos, afigurando-se necessário mais estudos.

Referências.

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. Disponível em: <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.

Informações adicionais acerca do medicamento

Os medicamentos contendo testosterona são utilizados para repor os níveis de testosterona nos homens com hipogonadismo. A utilização da testosterona em homens idosos saudáveis não se encontra autorizada na UE.

Os medicamentos contendo testosterona foram autorizados em todos os Estados-Membros da UE mediante procedimentos nacionais com diferentes nomes comerciais. Estão disponíveis em várias fórmulas, tais como cápsulas que podem ser administradas pela via oral, implantes a serem injetados sob a pele e adesivos, géis ou soluções para utilização tópica.

A testosterona é uma hormona, conhecida como um androgénio, responsável pelo desenvolvimento e manutenção da função reprodutiva e das características sexuais dos homens. Nos homens que sofrem de hipogonadismo, os níveis de testosterona são anormalmente baixos, afetando o desenvolvimento e a função sexual. Os medicamentos contendo testosterona atuam através da reposição da testosterona em falta, ajudando a repor os níveis normais de testosterona para garantir o desenvolvimento e a função sexual normais nos homens. Os eventuais sinais e sintomas incluem desenvolvimento sexual incompleto, diminuição da função sexual, infertilidade, fadiga, espírito deprimido, anemia ligeira, redução do volume muscular e da resistência e aumento da gordura corporal.

Informações adicionais acerca do procedimento

A revisão da testosterona foi iniciada a 27 de março de 2014 a pedido da Estónia, nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE, na sequência de preocupações relacionadas com os relatórios sobre os efeitos secundários desses medicamentos no coração.

A primeira fase da revisão desses dados foi realizada pelo PRAC, o Comité da EMA responsável pela avaliação das questões de segurança para os medicamentos para uso humano. As recomendações do PRAC foram enviadas ao CMD(h), que adotou o parecer final. O CMD(h), um organismo que representa os Estados-Membros da UE, é responsável por assegurar normas de segurança harmonizadas para os medicamentos autorizados através dos procedimentos nacionais da UE.

Dado que a posição do CMD(h) foi aprovada, a mesma será agora diretamente aplicada com base num calendário acordado pelos Estados-Membros onde os medicamentos se encontram autorizados.

Contacte o nosso adido de imprensa

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

Endereço de correio eletrónico: press@ema.europa.eu