



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 noiembrie 2014
EMA/706140/2014

Nu există dovezi solide privind o creștere a riscului de probleme cardiace în asociere cu medicamentele care conțin testosteron

CMDh¹, un organism de reglementare care reprezintă statele membre ale UE, a convenit, prin consens, că nu există dovezi solide privind o creștere a riscului de probleme cardiace în asociere cu medicamentele care conțin testosteron la bărbații cărora le lipsește acest hormon (o afecțiune cunoscută sub numele de hipogonadism). Cu toate acestea, informațiile referitoare la produs trebuie actualizate în conformitate cu cele mai recente dovezi disponibile privind siguranța și cu atenționările privind faptul că lipsa testosteronului trebuie confirmată prin semne și simptome, precum și prin analize de laborator înainte de a începe tratamentul la bărbați cu aceste medicamente.

Poziția CMDh este urmarea unei evaluări realizate de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) al EMA, care a urmărit riscul de probleme grave cardiace și circulatorii, mai ales infarctul miocardic, la bărbații tratați cu aceste medicamente. Evaluarea a fost inițiată din cauza faptului că o serie de studii recente au sugerat o creștere a problemelor cardiace la bărbații care utilizează testosteron, în comparație cu bărbații care nu utilizează aceste medicamente. PRAC a analizat aceste studii, împreună cu datele disponibile din alte studii și analize și cu informațiile privind siguranța colectate de la începutul comercializării acestor medicamente, și a constatat că dovezile privind riscul de probleme cardiace nu erau consecvente: o serie de studii au sugerat o creștere a riscului, în timp ce altele nu, iar unele studii au prezentat probleme de concepție care au limitat concluziile care au putut fi trase. De asemenea, PRAC a remarcat faptul că lipsa testosteronului în sine ar putea crește riscul de probleme cardiace.

PRAC a recomandat actualizarea informațiilor referitoare la produs în conformitate cu cele mai recente dovezi și pentru a furniza atenționări cu privire la pacienții care ar putea prezenta un risc crescut de probleme cardiace. Informațiile referitoare la produs trebuie să precizeze clar faptul că testosteronul trebuie utilizat numai când semnele, simptomele și analizele de laborator adecvate au confirmat un nivel anormal de scăzut al hormonului. Nivelurile testosteronului scad într-o anumită măsură în mod natural odată cu vârsta, însă restabilirea acestor niveluri la bărbații vârstnici sănătoși nu reprezintă o utilizare autorizată a medicamentului în UE. PRAC a mai considerat că riscurile de efecte asupra inimii și a circulației, precum și orice mecanisme potențiale pentru astfel de efecte, trebuie să fie monitorizate în continuare, iar informațiile obținute din studiile în curs trebuie furnizate în cadrul

¹ Grupul de coordonare pentru procedura de recunoaștere reciprocă și procedura descentralizată – Medicamente de uz uman



următoarei evaluări periodice privind siguranța (căreia îi sunt supuse aceste medicamente, ca de altfel toate medicamentele din UE).

CMDh a aprobat recomandările PRAC prin consens, iar acestea vor fi puse în aplicare acum direct de către toate statele membre în care medicamentele sunt autorizate, în conformitate cu un calendar stabilit.

Informații pentru pacienți

- Testosteronul este un hormon responsabil pentru dezvoltarea normală din punct de vedere sexual și a funcției sexuale la bărbați. Medicamentele care conțin testosteron sunt autorizate în UE pentru tratarea bărbaților cu niveluri anormal de scăzute ale acestui hormon (hipogonadism).
- O serie de studii recente au sugerat că utilizarea testosteronului poate crește riscul de infarct miocardic la bărbați sau de alte efecte grave asupra inimii sau circulației. Cu toate acestea, o analiză aprofundată nu a identificat nicio dovadă concludentă cu privire la această situație.
- Ca măsură de precauție, informațiile referitoare la produs pentru aceste medicamente vor fi actualizate cu cele mai recente informații privind riscurile asociate cu aceste medicamente, împreună cu o serie de atenționări suplimentare pentru utilizarea în siguranță, iar siguranța medicamentelor va fi monitorizată în continuare cu atenție.
- Pacienții cărora li se prescrie testosteron trebuie să le reamintească medicilor dacă sunt tratați pentru tensiune arterială crescută, întrucât și testosteronul poate crește tensiunea arterială.
- De asemenea, informațiile referitoare la produs vor fi modificate pentru a preciza clar că aceste medicamente trebuie administrate numai bărbaților la care atât semnele și simptomele, cât și analizele de laborator confirmă existența unor niveluri anormal de scăzute de testosteron.
- Nu există multe informații cu privire la utilizarea medicamentelor care conțin testosteron la bărbații cu vârsta peste 65 de ani. Nivelul testosteronului scade în mod natural odată cu vârsta, iar medicamentele care conțin testosteron nu sunt autorizate în UE pentru utilizare în scopul creșterii nivelurilor de testosteron la bărbații în vârstă sănătoși.
- Pacienții care au orice motive de îngrijorare cu privire la tratamentul care li se aplică trebuie să le discute cu medicul sau cu farmacistul.

Informații pentru personalul medical

Medicamentele care conțin testosteron sunt autorizate în UE pentru tratamentul hipogonadismului masculin. Raportul beneficiu-risc pentru aceste medicamente a fost evaluat ca urmare a unor dovezi recent publicate care indicau o creștere a riscului de evenimente cardiovasculare, în special de infarct miocardic, la bărbații tratați cu testosteron.

- Deși unele studii au indicat un risc crescut de evenimente cardiovasculare la bărbații tratați cu testosteron, concluziile din literatura de specialitate nu au indicat acest lucru în mod constant. Ținând cont de toate datele, semnalul unei creșteri a riscului cardiovascular asociat cu utilizarea testosteronului rămâne slab și neconcludent.
- Terapia de substituție cu testosteron trebuie administrată numai atunci când deficitul de hormon a fost confirmat prin caracteristici clinice și teste biochimice. Astfel, în timpul tratamentului nivelurile de testosteron trebuie monitorizate în mod regulat. De asemenea, hemoglobina, hematocritul, funcția hepatică și profilul lipidic sangvin trebuie monitorizate în mod regulat.

- La pacienții care suferă de insuficiență cardiacă, hepatică sau renală severă sau de boală cardiacă ischemică, tratamentul cu testosteron poate cauza complicații severe caracterizate prin edeme cu sau fără insuficiență cardiacă congestivă. În acest caz, tratamentul trebuie oprit imediat.
- De asemenea, se recomandă precauție la pacienții cu hipertensiune arterială preexistentă, deoarece testosteronul poate produce o creștere a tensiunii arteriale.
- Experiența privind siguranța și eficacitatea utilizării acestor medicamente la pacienții cu vârsta peste 65 de ani este limitată. Trebuie avut în vedere faptul că nivelurile fiziologice ale testosteronului scad într-o oarecare măsură odată cu vârsta, deși în prezent nu există un consens cu privire la valorile de referință adecvate ale testosteronului specifice vârstei, iar utilizarea pentru creșterea acestor niveluri la bărbații vârstnici sănătoși nu a fost autorizată în UE.

Modificările informațiilor referitoare la produs pentru medicamentele care conțin testosteron se bazează pe evaluarea, realizată de către PRAC, a datelor disponibile obținute din studiile clinice, studiile observaționale, metaanalize, datele ulterioare introducerii pe piață și datele suplimentare publicate privind riscurile cardiovasculare asociate cu terapia cu testosteron.

- O serie de studii recente au indicat un risc crescut de evenimente cardiovasculare la bărbații tratați cu testosteron. Aceste motive de îngrijorare au fost exprimate, în special, cu privire la o creștere a riscului potențial de evenimente cardiovasculare, și anume riscul de infarct miocardic, la bărbații cu boală cardiacă preexistentă tratați cu testosteron¹⁻³.
- Cu toate acestea, alte rezultate⁴⁻⁷ nu furnizează dovezi ale unei asocieri între testosteron și evenimente cardiovasculare, iar datele obținute dintr-un studiu observațional, de registru, multinațional (RHYME), care a evaluat impactul asupra sănătății prostatei la bărbații tratați cu testosteron timp de peste 2 ani a indicat, de asemenea, situarea evenimentelor cardiovasculare în intervalul anticipat.
- Siguranța cardiovasculară a medicamentelor care conțin testosteron va fi monitorizată în continuare, iar rezultatele studiilor în curs vor fi reflectate, atunci când vor fi disponibile, în următoarele evaluări periodice ale raportului beneficiu-risc.
- Nu există date relevante privind siguranța și eficacitatea la pacienții cu hipogonadism datorat vârstei și nici valori de referință fiziologice stabilite la pacienții vârstnici, fiind necesare studii suplimentare.

Referințe.

1. Finkle WD, Greenland S, Ridgeway GK, *et al.* Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men (*Creșterea riscului de infarct miocardic non-letal ca urmare a prescrierii terapiei cu testosteron la bărbați*). *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 (*Asocierea dintre terapia cu testosteron și mortalitate, infarct miocardic și accident vascular cerebral la bărbații cu niveluri scăzute de testosteron*). *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 (*Terapia cu testosteron și evenimentele cardiovasculare în rândul bărbaților: o evaluare sistematică și metaanaliza studiilor randomizate controlate cu placebo*). *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 (*Riscul de infarct miocardic la bărbații vârstnici cărora li se administrează terapie cu testosteron*). *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 (*Riscul cardiovascular asociat cu medicațiile de potențare cu testosteron: o evaluare sistematică și metaanaliză*). *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 (*Terapia cu testosteron nu este asociată cu un risc crescut de infarct miocardic sau accident vascular cerebral: experiența „low T”*). Abstract Book of the 2014 Annual Meeting of the American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE), p. 238, abstract #1353. Disponibilă la: <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 (*Efectele testosteronului și exercițiile cu încărcare progresivă la bărbații vârstnici sănătoși, foarte activi, cu niveluri normale scăzute ale testosteronului*). *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1891-1900.

Mai multe despre medicament

Medicamentele care conțin testosteron se utilizează pentru substituția testosteronului la bărbații cu hipogonadism. Utilizarea testosteronului la bărbații vârstnici sănătoși nu este o utilizare autorizată în UE.

Medicamentele care conțin testosteron au fost autorizate în toate statele membre ale UE prin intermediul procedurilor naționale sub diferite denumiri comerciale. Acestea sunt disponibile sub diferite forme farmaceutice, cum ar fi capsule cu administrare orală, implanturi pentru injectarea subcutanată și sub formă de plasturi, geluri sau soluții pentru aplicare cutanată.

Testosteronul este un hormon, cunoscut ca androgen, responsabil pentru dezvoltarea și menținerea funcției de reproducere și a caracteristicilor sexuale la bărbați. Nivelurile testosteronului sunt anormal de scăzute la bărbații cu hipogonadism, afectând dezvoltarea din punct de vedere sexual și dezvoltarea funcției sexuale. Medicamentele care conțin testosteron acționează prin substituirea testosteronului absent, ajutând la restabilirea nivelurilor normale ale testosteronului în scopul asigurării dezvoltării din punct de vedere sexual și a dezvoltării funcției sexuale. Semnele și simptomele posibile includ dezvoltarea incompletă din punct de vedere sexual, reducerea funcției sexuale, infertilitate, oboseală, stare depresivă, anemie ușoară, reducerea volumului și forței musculare, creșterea țesutului adipos.

Mai multe despre procedură

Evaluarea testosteronului a fost inițiată la cererea Estoniei, în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, la 27 martie 2014. Aceasta s-a realizat ca urmare a motivelor de îngrijorare cu privire la raportările de efecte secundare ale acestor medicamente asupra inimii.

O primă evaluare a acestor date a fost realizată de către PRAC, comitetul EMA responsabil pentru evaluarea problemelor de siguranță pentru medicamentele de uz uman. Recomandările PRAC au fost transmise CMDh, care a adoptat o poziție finală. CMDh, un organism care reprezintă statele membre

ale UE, este responsabil cu asigurarea standardelor de siguranță armonizate pentru medicamentele autorizate prin intermediul procedurilor naționale pe întreg teritoriul UE.

Întrucât poziția CMDh a fost aprobată prin consens, acestea vor fi puse în aplicare acum direct de către toate statele membre în care medicamentele sunt autorizate, în conformitate cu un calendar stabilit.

Contactați-l pe atașatul nostru de presă

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu