



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 November 2014
EMA/706140/2014

Non vi è alcuna evidenza consistente in relazione a un aumentato rischio di problemi cardiaci con i farmaci contenenti testosterone

Il CMDh¹, un organismo regolatorio che rappresenta gli Stati Membri dell'UE, ha stabilito all'unanimità che non vi è alcuna evidenza consistente in relazione a un aumentato rischio di problemi cardiaci con i farmaci contenenti testosterone usati negli uomini che non producono abbastanza testosterone (una condizione nota come ipogonadismo). Tuttavia, le informazioni sul prodotto devono essere aggiornate in linea con le più attuali evidenze disponibili in materia di sicurezza, e con l'avvertenza che la mancanza di testosterone deve essere confermata da segni e sintomi e test di laboratorio prima di trattare gli uomini con questi farmaci.

La posizione del CMDh segue una revisione da parte del Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC), che ha esaminato il rischio di gravi problemi che colpiscono il cuore e la circolazione, in particolare attacchi di cuore, negli uomini trattati con questi farmaci. La rivalutazione è stata avviata poiché alcuni recenti studi suggeriscono un aumento dei problemi cardiaci negli uomini trattati con testosterone, rispetto agli uomini che non lo utilizzano. Il PRAC ha considerato questi studi insieme ai dati disponibili provenienti da altri studi e analisi, alle informazioni sulla sicurezza raccolte dal momento della commercializzazione, e ha trovato che l'evidenza riguardante il rischio di problemi cardiaci era contraddittoria: alcuni studi indicavano un aumento del rischio, mentre altri non lo indicavano, e alcuni studi ancora presentavano problemi con il disegno che ne limitavano le conclusioni che si sarebbero tratte. Il PRAC ha anche osservato che la stessa mancanza di testosterone potrebbe aumentare il rischio di problemi cardiaci.

Il PRAC ha raccomandato di aggiornare le informazioni sul prodotto in linea con le ultime evidenze e di fornire avvertimenti a coloro che potrebbero essere ad aumentato rischio di problemi cardiaci. Le informazioni sul prodotto devono segnalare chiaramente che il testosterone va utilizzato solo quando un livello anormalmente basso di ormone è stato confermato da segni e sintomi e appropriati test di laboratorio. I livelli di testosterone naturalmente diminuiscono leggermente con l'età, ma il ripristino di questi livelli negli uomini anziani sani non è un uso autorizzato del medicinale nell'UE. Il PRAC ha ritenuto inoltre che i rischi degli effetti sul cuore e la circolazione, e ogni potenziale meccanismo alla base di tali effetti devono continuare ad essere monitorati, e le informazioni provenienti dagli studi in corso dovranno essere fornite come parte della prossima solita revisione di sicurezza (a cui questi farmaci, come tutti i farmaci nell'UE, sono soggetti).

1: Il Gruppo di Coordinamento per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentralizzate - Umano

30 Churchill Place • Canary Wharf • London E14 5EU • United Kingdom
Telephone +44 (0)20 3660 6000 **Facsimile** +44 (0)20 3660 5555
Send a question via our website www.ema.europa.eu/contact

An agency of the European Union



Il CMDh ha approvato le raccomandazioni del PRAC all'unanimità ora verranno implementate direttamente secondo un calendario concordato dagli Stati Membri in cui sono autorizzati i medicinali.

Informazioni ai pazienti

- Il testosterone è un ormone responsabile dello sviluppo e delle funzioni sessuali normali negli uomini. Medicinali contenenti testosterone sono autorizzati nell'UE per il trattamento di uomini con livelli anormalmente bassi di ormone (ipogonadismo).
- Alcuni studi recenti hanno suggerito che l'uso di testosterone può aumentare il rischio di attacchi di cuore di un uomo o altri effetti gravi sul cuore e la circolazione. Tuttavia, un esame approfondito non ha trovato alcuna evidenza conclusiva che così fosse.
- Per precauzione, le informazioni sul prodotto di questi medicinali verranno aggiornate con le informazioni più recenti sui rischi insieme ad alcune avvertenze aggiuntive per un utilizzo sicuro, e la sicurezza dei farmaci continuerà ad essere attentamente monitorata.
- I pazienti a cui viene prescritto testosterone devono ricordare ai loro medici se sono in trattamento per la pressione alta, poiché il testosterone può anche aumentare la pressione sanguigna.
- Le informazioni sul prodotto saranno modificate per chiarire che questi farmaci devono essere somministrati solo agli uomini, nei quali sia i segni e sintomi, sia i test di laboratorio confermano livelli anormalmente bassi di testosterone.
- Non ci sono molte informazioni sull'uso di farmaci contenenti testosterone negli uomini sopra i 65 anni di età. Il livello di testosterone si abbassa naturalmente con l'età e medicinali contenenti testosterone non sono approvati nell'UE per essere utilizzati al fine di aumentare i livelli di testosterone negli uomini anziani sani.
- I pazienti che hanno qualunque preoccupazione circa il loro trattamento devono discuterne con il proprio medico o il farmacista.

Informazioni agli operatori sanitari

I medicinali contenenti testosterone sono autorizzati nell'UE per il trattamento dell'ipogonadismo maschile. Il rapporto beneficio-rischio di questi medicinali è stato rivisto a seguito della pubblicazione di recenti evidenze che indicano un aumento del rischio di eventi cardiovascolari, in particolare infarto del miocardio, negli uomini trattati con testosterone.

- Anche se alcuni studi mostrano un aumento del rischio di eventi cardiovascolari negli uomini trattati con testosterone, i risultati presenti in letteratura non mostrano questo in modo consistente. Tenendo in considerazione tutti i dati, il segnale di un aumentato rischio cardiovascolare associato all'uso di testosterone rimane debole e inconcludente.
- La terapia sostitutiva con testosterone deve essere somministrata solo quando la carenza di ormone è stata confermata da caratteristiche cliniche e test biochimici. I livelli di testosterone devono quindi essere monitorati regolarmente durante il trattamento. L'emoglobina, ematocrito, funzionalità epatica e il profilo lipidico del sangue devono anche essere controllati regolarmente.

- Nei pazienti affetti da grave compromissione cardiaca, epatica o renale o da cardiopatia ischemica, il trattamento con testosterone può causare gravi complicanze caratterizzate da edema con o senza insufficienza cardiaca congestizia. In tal caso, il trattamento deve essere immediatamente interrotto.
- E' anche consigliata cautela nei pazienti con ipertensione pre-esistente, dal momento che il testosterone può causare un aumento della pressione sanguigna.
- Esiste una limitata esperienza sulla sicurezza e l'efficacia dell'uso di questi farmaci nei pazienti con più di 65 anni di età. Va tenuto presente che i livelli fisiologici di testosterone diminuiscono leggermente con l'età, anche se non vi è al momento consenso su quali siano gli appropriati valori specifici di riferimento del testosterone per età, e l'utilizzo di testosterone per aumentare questi livelli negli uomini anziani sani non è un uso autorizzato nell'UE.

Le modifiche alle informazioni del prodotto per i medicinali contenenti testosterone sono basate su una revisione del PRAC di dati disponibili da studi clinici, studi osservazionali, meta-analisi, dati post-marketing e ulteriori dati pubblicati sui rischi cardiovascolari associati con la terapia con testosterone.

- Alcuni studi recenti hanno dimostrato un aumento del rischio di eventi cardiovascolari negli uomini trattati con testosterone. In particolare, sono state espresse preoccupazioni per quanto riguarda un potenziale aumento del rischio di eventi cardiovascolari, in particolare infarto del miocardio, in uomini trattati con testosterone e che hanno pre-esistenti patologie cardiache.¹⁻³
- Tuttavia, altri risultati⁴⁻⁷ non forniscono evidenza di un'associazione tra il testosterone e gli eventi cardiovascolari, e dati da uno studio osservazionale multinazionale basato su un registro (RHYME) che studia esiti di salute sulla prostata in uomini trattati con testosterone per oltre 2 anni indicano anche che gli eventi cardiovascolari sono all'interno del range previsto.
- La sicurezza cardiovascolare dei farmaci contenenti testosterone continuerà ad essere monitorata e i risultati degli studi in corso quando disponibili, si rifletteranno nelle prossime valutazioni periodiche del profilo beneficio-rischio.
- Mancano dati rilevanti di sicurezza ed efficacia in pazienti con ipogonadismo correlato all'età e valori fisiologici definiti di riferimento nei pazienti più anziani, e sono necessari ulteriori studi.

Riferimenti bibliografici.

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.

Maggiori informazioni sul medicinale

I medicinali contenenti testosterone sono utilizzati per rimpiazzare il testosterone negli uomini con ipogonadismo. L'uso di testosterone negli uomini anziani sani non è un uso autorizzato nell'UE.

I medicinali contenenti testosterone sono stati autorizzati in tutti gli Stati Membri dell'UE tramite procedure nazionali sotto vari nomi commerciali. Sono disponibili in varie formulazioni quali capsule orali, impianti da inserire sotto la pelle e come cerotti, gel o soluzioni da applicare sulla pelle.

Il testosterone è un ormone, noto come androgeno, responsabile dello sviluppo e del mantenimento della funzione riproduttiva e delle caratteristiche sessuali nell'uomo.

Il testosterone è un ormone, conosciuto come un androgeno, responsabile per lo sviluppo e il mantenimento della funzione riproduttiva e caratteristiche sessuali negli uomini. Negli uomini con ipogonadismo, i livelli di testosterone sono anormalmente bassi, tali da impedire il normale sviluppo e la funzione sessuale normali. I medicinali contenenti testosterone funzionano sostituendo il testosterone mancante, contribuendo a ripristinare i normali livelli di testosterone per garantire lo sviluppo e la funzione sessuale normali negli uomini. Possibili segni e sintomi includono lo sviluppo sessuale incompleto, diminuzione della funzione sessuale, infertilità, stanchezza, umore depresso, lieve anemia, riduzione della massa muscolare e della forza e l'aumento del grasso corporeo.

Maggiori informazioni sul procedimento

La revisione del testosterone è stata avviata il 27 marzo 2014 su richiesta dell'Estonia, ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE. Ciò a seguito di preoccupazioni su rapporti relativi agli effetti avversi di questi farmaci sul cuore.

Una revisione di questi dati è stata condotta in primo luogo 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 inviate al CMDh, che ha adottato una posizione definitiva. Il CMDh, un organismo che rappresenta gli Stati Membri dell'UE, è responsabile di assicurare standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati tramite procedure nazionali in tutta l'UE.

Siccome la posizione del CMDh è stata adottata all'unanimità, sarà ora attuata direttamente secondo un calendario concordato dagli Stati Membri in cui sono autorizzati i medicinali.