

## COMUNICAT DE PRESĂ

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a comunicatului de presă al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) referitor la lipsa dovezilor concrete pentru confirmarea asocierii medicamentelor care conțin testosteron cu un risc crescut de apariție a tulburărilor cardiace

EMA, 21 noiembrie 2014

### **Comunicat de presă EMA referitor la lipsa dovezilor concrete pentru confirmarea asocierii medicamentelor care conțin testosteron cu un risc crescut de apariție a tulburărilor cardiace**

Grupul de lucru pentru procedura de recunoaștere mutuală și descentralizată pentru medicamentele de uz uman (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human = CMDh), organism de reglementare care reprezintă statele membre ale Uniunii Europene, a agreat prin consens faptul că nu există dovezi concrete care să confirme asocierea medicamentelor care conțin testosteron cu un risc crescut de apariție a tulburărilor cardiace la bărbații care nu secretă suficient testosteron (afecțiune cunoscută sub denumirea de hipogonadism). Cu toate acestea, informațiile despre medicament trebuie actualizate în conformitate cu cele mai recente dovezi de siguranță precum și cu atenționarea referitoare la necesitatea de a confirma absența testosteronului prin semne, simptome și analize de laborator, înainte de inițierea tratamentului cu aceste medicamente.

Opinia CMDh urmează unei reevaluări efectuate de Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC) al EMA asupra datelor disponibile cu privire la riscul de apariție a problemelor grave cardiace și circulatorii, în special infarct miocardic, la bărbații care urmează acest tratament medicamentos. Reevaluarea medicamentelor care conțin testosteron a fost declanșată în urma unor studii recente, care au sugerat existența unui risc crescut de apariție a tulburărilor cardiace la bărbații care utilizează medicamentele care conțin testosteron, comparativ cu cei cărora nu li se administrează aceste medicamente. PRAC a avut în vedere și a analizat studiile respective, împreună cu datele provenite din alte studii, precum și informații privind siguranța, colectate după punerea pe

pieță, și a constatat că datele referitoare la riscul de apariție a problemelor cardiace au fost inconsistente: rezultatele din unele studii au arătat un risc crescut, altele nu, iar unele dintre studii au prezentat probleme de design, limitând astfel concluziile rezultate din cercetare. PRAC a precizat de asemenea că absența testosteronului în sine poate crește riscul de apariție a tulburărilor cardiace.

PRAC a recomandat actualizarea informațiilor despre medicament pentru toate medicamentele care conțin testosteron în conformitate cu cele mai recente date, precum și includerea de atenționări referitoare la pacienții care ar putea prezenta un risc crescut de apariție a afecțiunilor cardiace. De asemenea, mai trebuie precizat clar faptul că utilizarea medicamentelor care conțin testosteron este recomandată numai în cazul în care concentrația testosteronului are valori neobișnuit de scăzute, confirmate prin semne, simptome și analize de laborator. Nivelurile de testosteron scad odată cu înaintarea în vârstă, dar administrarea medicamentului pentru restabilirea acestora la pacienții vârstnici sănătoși constituie o utilizare în afara indicațiilor pentru care a fost autorizat medicamentul în Uniunea Europeană (UE). PRAC consideră în continuare că riscurile cu privire la apariția tulburărilor cardiace și circulatorii, precum și orice posibile mecanisme a acestor reacții adverse ale medicamentelor care conțin testosteron trebuie monitorizate în continuare. În cadrul următoarei reevaluări periodice de siguranță (la care sunt supuse aceste medicamente, la fel ca toate medicamentele din UE), trebuie furnizate informații provenite din studiile în curs de desfășurare.

CMDh a aprobat prin consens recomandările PRAC, acestea urmând să fie aplicate în mod direct în conformitate cu un calendar agreat de statele membre în care au fost autorizate medicamentele.

### **Informații pentru pacienți**

- Testosteronul este un hormon responsabil pentru dezvoltarea funcției de reproducere la bărbați. Medicamentele care conțin testosteron sunt autorizate în Uniunea Europeană pentru tratarea bărbaților care nu secretă suficient testosteron (afecțiune cunoscută sub denumirea de hipogonadism).
- Unele studii recente au sugerat că utilizarea medicamentelor care conțin testosteron pot mări riscul apariției infarctului miocardic la bărbați sau pot

avea alte reacții adverse grave cardiace sau circulatorii. Cu toate acestea, o analiză în profunzime a datelor nu a furnizat informații concludente referitoare la aplicarea acestei ipoteze.

- Ca măsură de precauție, informațiile despre medicament vor fi actualizate cu cele mai noi date cu privire la riscuri precum și cu atenționări suplimentare referitoare la utilizarea în condiții de siguranță. Siguranța medicamentelor care conțin testosteron va fi monitorizată în continuare.
- Pacienții cărora li se prescrie medicamente care conțin testosteron trebuie să aducă la cunoștință medicului dacă urmează tratament pentru hipertensiune arterială, deoarece testosteronul poate să crească și presiunea arterială.
- Informațiile despre medicament vor fi și acestea modificate, pentru a clarifica recomandarea conform căreia aceste medicamente trebuie administrate numai la bărbații la care atât semnele cât și simptomele verificate cu ajutorul analizelor de laborator confirmă un nivel neobișnuit de scăzut de testosteron.
- Nu există multe informații cu privire la utilizarea medicamentelor care conțin testosteron în cazul pacienților cu vârsta de peste 65 de ani. Nivelurile de testosteron scad odată cu vârsta, dar administrarea medicamentului pentru restabilirea acestora la pacienții vârstnici sănătoși constituie o utilizare în afara indicațiilor pentru care a fost autorizat medicamentul în Uniunea Europeană (UE).
- Pacienților li se recomandă să discute cu medicul sau farmacistul orice nelămuriri cu privire la tratamentul lor.

### **Informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății**

Medicamentele care conțin testosteron au fost autorizate în statele membre ale Uniunii Europene, ca tratament de substituție pentru bărbații cu hipogonadism. Raportul beneficiu-risc pentru aceste medicamente a fost reevaluat în urma datelor publicate recent, care arătau un risc crescut de apariție a afecțiunilor cardiovasculare, în special infarct miocardic, la bărbații tratați cu testosteron.

- Unele studii au arătat un risc crescut de apariție a evenimentelor cardiovasculare la bărbații tratați cu medicamente care conțin testosteron, constatările din literatură neevidențiind însă manifestarea constantă a unui astfel de aspect. Având în vedere toate datele, semnalul cu privire la

existența unui risc cardiovascular asociat cu utilizarea medicamentelor care conțin testosteron rămâne fragil și neconcludent.

- Terapia de substituție cu testosteron trebuie administrată numai în cazul unui deficit de hormon confirmat de caracteristici clinice și analize biochimice. Nivelurile de testosteron trebuie monitorizate periodic în timpul tratamentului. Hemoglobina, hematocritul, funcția hepatică și concentrația sanguină a lipidelor, trebuie și acestea monitorizate periodic.
- La pacienții care suferă de probleme cardiace, hepatice sau renale severe sau de boală cardiacă ischemică, tratamentul cu testosteron poate determina complicații severe caracterizate prin edeme cu sau fără insuficiență cardiacă congestivă. În acest caz, tratamentul trebuie întrerupt imediat.
- Se recomandă precauție și în cazul pacienților cu hipertensiune arterială preexistentă, deoarece medicamentele cu testosteron pot determina o creștere a tensiunii arteriale.
- La pacienții cu vârsta de peste 65 ani există experiență limitată cu privire la siguranța și eficacitatea utilizării acestor medicamente. Este indicat să se aibă în vedere faptul că nivelurile fiziologice de testosteron scad odată cu înaintarea în vârstă, neexistând însă consens cu privire la valorile de referință specifice vârstei pentru testosteron și la utilizarea medicamentelor cu testosteron pentru stimularea acestor niveluri la bărbații vârstnici sănătoși, ceea ce constituie utilizare în afara indicațiilor aprobate în Uniunea Europeană.

Modificările informațiilor despre medicament pentru medicamentele care conțin testosteron sunt o consecință a reevaluării efectuate de PRAC asupra datelor disponibile din studii clinice, studii observaționale, meta-analize, informații obținute după punerea pe piață precum și a datelor publicate ulterior cu privire la riscurile cardiovasculare asociate terapiei cu medicamente care conțin testosteron.

- Unele dintre studiile recente au arătat o creștere a riscului de apariție a evenimentelor cardiovasculare la bărbații tratați cu medicamente care conțin testosteron. În special, au apărut îngrijorări cu privire la posibilitatea creșterii riscurilor de apariție a problemelor cardiovasculare și

anume infarct miocardic, la bărbații tratați cu testosteron și care prezintă afecțiuni cardiace preexistente<sup>1-3</sup>.

- Cu toate acestea, există cercetări<sup>4-7</sup> care nu dovedesc existența unei asocieri între testosteron și apariția afecțiunilor cardiovasculare, în timp ce datele furnizate în urma unui studiu multinațional, observațional, de registru (multinational observational registry study = RHYME), în cadrul căruia s-a analizat impactul asupra sănătății prostatei la pacienții tratați cu testosteron timp de peste doi ani, indică și acestea apariția de evenimente cardiovasculare în intervalul anticipat.
- Datele de siguranță cardiovasculară a medicamentelor care conțin testosteron vor fi monitorizate în continuare, urmând ca, la apariția acestora, constatările studiilor aflate în curs de desfășurare să fie analizate în cadrul viitoarelor reevaluări periodice ale raportului beneficiu-risc.
- Dată fiind lipsa de date relevante referitoare la siguranță și eficacitate la pacienții cu hipogonadism influențat de vârstă și de valori fiziologice de referință bine stabilite, este necesară efectuarea de studii în continuare.

#### Referințe:

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.

### **Informații suplimentare despre medicament**

Medicamentele care conțin testosteron sunt utilizate ca tratament de substituție pentru bărbații cu hipogonadism. Administrarea medicamentelor care conțin testosteron la bărbații sănătoși cu vârstă înaintată nu constituie indicație aprobată în UE.

Medicamentele care conțin testosteron au fost autorizate prin procedură națională în toate statele membre ale UE, sub diferite denumiri comerciale. Acestea sunt disponibile în forme farmaceutice diferite precum capsule cu administrare orală, implanturi injectabile subcutanat, plasturi, geluri sau soluții pentru aplicare cutanată.

Testosteronul este un hormon, cunoscut ca androgen, responsabil pentru dezvoltarea funcției de reproducere la bărbați. În cazul bărbaților cu hipogonadism, nivelul testosteronului este scăzut, afectând dezvoltarea sexuală normală. Medicamentele care conțin testosteron acționează prin substituirea testosteronului absent, contribuind la aducerea la normal a nivelului de testosteron, pentru a asigura dezvoltarea sexuală normală. Printre semnele și simptomele posibile se pot enumera dezvoltarea sexuală incompletă, scăderea funcției sexuale, infertilitate, fatigabilitate, depresie, anemie ușoară, scăderea masei și a forței musculare, țesut adipos în exces.

### **Informații suplimentare referitoare la această evaluare**

Reevaluarea medicamentelor care conțin testosteron a fost declanșată în data de 27 martie 2014, la solicitarea Estoniei, conform prevederilor Articolului 31 al Directivei CE 83/2001. Reevaluarea a fost efectuată ca urmare a unor îngrijorări

cu privire la raportarea unor reacții adverse cardiace asociate cu administrarea acestor medicamente.

Evaluarea a fost efectuată de Comitetul de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC), comitet responsabil pentru evaluarea problemelor de siguranță privind medicamentele de uz uman, care a formulat un serie de recomandări. Deoarece toate medicamentele care conțin testosteron sunt autorizate prin procedură națională, recomandările PRAC au fost transmise Grupului de lucru pentru procedura de recunoaștere mutuală și descentralizată pentru medicamentele de uz uman (Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human = CMDh), care a adoptat o opinie finală. CMDh este organismul de reglementare care reprezintă autoritățile naționale de reglementare în domeniul medicamentului din statele membre ale Uniunii Europene, responsabil pentru asigurarea unor standarde de siguranță armonizate pentru medicamentele autorizate prin proceduri naționale.

Întrucât poziția CMDh a fost agreată prin consens, recomandările vor fi implementate direct la nivelul statelor membre în care aceste medicamente sunt autorizate conform unui calendar agreat.

**Contactați ofițerii de presă:**

Monika Benstetter sau Martin Harvey Allchurch

Tel. +44(0)20 3660 8427

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