



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21 November 2014
EMA/706140/2014

Ikke entydigt bevis for, at lægemidler med testosteron øger risikoen for hjerteproblemer

CMDh^{fn}, der repræsenterer EU's medlemsstater, har enstemmigt fastslået, at der ikke er entydigt bevis for øget risiko for hjerteproblemer med lægemidler indeholdende testosteron hos mænd med mangel på hormonet (hypogonadisme). Produktoplysningerne skal dog ajourføres med den nyeste foreliggende viden om sikkerheden og med advarsler om, at mangel på testosteron skal være bekræftet af tegn og symptomer og ved laboratorieprøver, før mænd sættes i behandling med de pågældende lægemidler.

CMDh's udtalelse følger efter en gennemgang foretaget EMA's Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemedelvurdering (PRAC), som gennemgik risikoen for alvorlige hjerte- og kredsløbsproblemer, navnlig hjerteanfald, hos mænd i behandling med sådanne lægemidler. Gennemgangen blev foretaget, fordi visse nyere undersøgelser viser højere forekomst af hjerteproblemer hos mænd, som får testosteron, end hos mænd, som ikke får det. PRAC gennemgik disse undersøgelser sammen med foreliggende data fra andre undersøgelser og analyser og sikkerhedsoplysninger indsamlet siden markedsføringen. Udvalget fandt, at beviserne på risikoen for hjerteproblemer ikke var entydige: Mens nogle undersøgelser tydede på øget risiko, gjorde andre det ikke, og nogle af undersøgelserne havde mangler i deres tilrettelæggelse, der begrænsede de konklusioner, der kunne drages af dem. PRAC hæftede sig også ved, at mangel på testosteron i sig selv kan øge risikoen for hjerteproblemer.

PRAC anbefalede, produktoplysningerne ajourføres svarende til de nyeste undersøgelsesresultater, og at der gives advarsler vedrørende patienter med mulig forhøjet risiko for hjerteproblemer. Det skal klart fremgå af produktoplysningerne, at testosteron kun bør anvendes, når det ved tegn og symptomer og passende laboratorieprøver er bekræftet, at indholdet af hormonet er abnormt lavt. Indholdet af testosteron aftager i et vist omfang med alderen, men genoprettelse heraf hos sunde ældre mænd er ikke en godkendt anvendelse af lægemidlet i EU. PRAC fandt endvidere, at risiciene for virkninger på hjertet og kredsløbet og eventuelle mekanismer bag sådanne virkninger fortsat bør overvåges, og at oplysninger fra igangværende undersøgelser bør indgå i den næste planmæssige sikkerhedsgennemgang (som finder sted for disse lægemidler ligesom for alle andre lægemidler i EU).

CMDh har vedtaget PRAC's anbefalinger enstemmigt og de skal nu i henhold til en vedtagen tidsplan gennemføres direkte af de medlemsstater, hvor lægemidlerne er godkendt.



Information til patienter

- Testosteron er et hormon, der er ansvarligt for mænds normale seksuelle udvikling og funktion. Lægemidler indeholdende testosteron er godkendt i EU til behandling af mænd med abnormt lavt indhold af hormonet (hypogonadisme).
- Visse nyere undersøgelser har tydet på, at brug af testosteron kan øge mænds risiko for hjerteanfald eller andre alvorlige virkninger på hjerte og kredsløb. En tilbundsgående gennemgang gav imidlertid ikke afgørende bevis for, at dette var tilfældet.
- Som en sikkerhedsforanstaltning vil produktoplysningerne for disse lægemidler blive ajourført med den nyeste viden om risiciene sammen med ekstra advarsler om sikker brug, og lægemidlernes sikkerhed vil fortsat blive overvåget tæt.
- Patienter, som får ordineret testosteron og er i behandling for højt blodtryk, bør minde lægen om, at testosteron også kan øge blodtrykket.
- Produktoplysningerne er desuden blevet ændret, så det fremgår, at disse lægemidler kun bør gives til mænd, hos hvem tegn, symptomer og laboratorieprøver bekræfter et abnormt lavt niveau af testosteron.
- Hos mænd over 65 år er der ikke megen information om anvendelse af lægemidler indeholdende testosteron. Indholdet af testosteron aftager naturligt med alderen, og lægemidler indeholdende testosteron er ikke godkendt i EU til at øge indholdet af testosteron hos raske ældre mænd.
- Patienter, der har spørgsmål til deres behandling, skal tale med lægen eller apotekspersonalet derom.

Information til sundhedspersoner

Lægemidler indeholdende testosteron er i EU godkendt til behandling af hypogonadisme hos mænd. Gennemgangen af benefit/risk-forholdet for sådanne lægemidler har fundet sted, efter at nylig offentliggjort evidens peger på øget risiko for kardiovaskulære hændelser, navnlig myokardieinfarkt, hos mænd ved behandling med testosteron.

- Skønt disse undersøgelser viser øget risiko for kardiovaskulære hændelser hos mænd i behandling med testosteron, er resultaterne i litteraturen ikke samstemmende hvad dette angår. Når samtlige data tages i betragtning, er signalet om øget kardiovaskulær risiko ved anvendelse af testosteron fortsat svagt og inkonklusivt.
- Substitutionsbehandling med testosteron bør kun anvendes, når mangel på hormonet er bekræftet ved kliniske symptomer og biokemiske prøver. Indholdet af testosteron bør derefter overvåges regelmæssigt under behandlingen. Hæmoglobin, hæmatokrit, leverfunktion og lipidprofil i blodet bør ligeledes overvåges regelmæssigt.
- Hos patienter med svær hjerte-, lever- eller nyreinsufficiens eller iskæmisk hjertesygdom kan testosteron medføre svære komplikationer kendetegnet af ødem med eller uden kongestiv hjerteinsufficiens. I sådanne tilfælde skal behandlingen straks ophøre.
- Forsigtighed tilrådes ligeledes hos patienter med præeksisterende hypertension, da testosteron kan medføre, blodtryksstigning.
- Der er kun begrænsede erfaringer om sikkerheden og virkningen af disse lægemidler hos patienter over 65 år. Det må have for øje, at de fysiologiske koncentrationer af testosteron aftager med alderen, skønt der på nuværende tidspunkt ikke er konsensus om aldersspecifikke

referenceværdier for testosteron, og anvendelse til at forhøje koncentrationerne hos raske ældre mænd er ikke godkendt i EU.

Ændringerne i produktoplysningerne for lægemidler indeholdende testosteron er baseret på PRAC's gennemgang af foreliggende data fra kliniske undersøgelser, observationsundersøgelser, metaanalyser, data efter markedsføring og yderligere publicerede data om de kardiovaskulære risici ved behandling med testosteron.

- Visse nyere undersøgelser viser øget risiko for kardiovaskulære hændelser hos mænd ved behandling med testosteron. Navnlig er der rejst betænkelighed ved den potentielle øgede risiko for kardiovaskulære hændelser, især myokardieinfarkt, ved behandling med testosteron af mænd med præeksisterende hjertesygdom¹⁻³.
- Andre resultater⁴⁻⁷ giver imidlertid ikke evidens for en sammenhæng mellem testosteron og kardiovaskulære hændelser, og data fra en multinational observationsundersøgelse med registrering (RHYME) vedrørende prostatarelaterede udfald hos mænd behandlet med testosteron i over to år viser ligeledes, at de kardiovaskulære hændelser er inden for det forventede område.
- Den kardiovaskulære sikkerhed af lægemidler indeholdende testosteron vil fortsat blive overvåget, og resultaterne af igangværende undersøgelser vil afspejle sig i de næste planmæssige benefit/risk-vurderinger, når de foreligger.
- Der savnes dels relevante data om sikkerhed og virkning hos patienter med aldersrelateret hypogonadisme, dels fastlæggelse af fysiologiske referenceværdier hos ældre patienter. Der er derfor behov for yderligere undersøgelser.

Litteraturhenvisninger.

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.

Mere om lægemidlet

Lægemidler indeholdende testosteron anvendes til at erstatte testosteron hos mænd med hypogonadisme. Anvendelse af testosteron hos raske ældre mænd er ikke en godkendt anvendelse i EU.

Lægemidler indeholdende testosteron er godkendt i alle EU's medlemsstater via nationale procedurer under forskellige handelsnavne. De fås i forskellige formuleringer såsom orale kapsler, implantater til injektion under huden, og depotplastre, geler eller opløsninger til påføring på huden.

Testosteron er et hormon, der kaldes et androgen og er ansvarligt for udvikling og vedligeholdelse af forplantningsfunktion og kønskarakteristika hos mænd. Hos mænd med hypogonadisme er niveauet af testosteron abnormt lavt. Dette påvirker den normale seksuelle udvikling og funktion. Lægemidler indeholdende testosteron virker ved at erstatte det manglende testosteron, så det normale indhold af testosteron genetableres for at sikre normal seksuel udvikling og funktion hos mænd. Mulige symptomer er ufuldstændig seksuel udvikling, nedsat seksuel funktion, ufrugtbarhed, træthed, depression, let anæmi, nedsat muskelvolumen og -styrke og øget kropsfedt.

Mere om proceduren

Gennemgangen af testosteron blev indledt den 27. marts 2014 på anmodning af Estland i medfør af artikel 31 i direktiv 2001/83/EF. Den fulgte efter betænkelighed ved indberetninger om bivirkninger på hjertet af sådanne lægemidler.

Disse oplysninger blev først gennemgået PRAC, som er EMA's udvalg med ansvar for vurdering af sikkerhedsmæssige spørgsmål i forbindelse med lægemidler til mennesker. PRAC's anbefaling blev overgivet til CMDh, som vedtog et endeligt standpunkt. CMDh repræsenterer EU's medlemsstater og har ansvaret for harmonisering af sikkerhedsnormerne i EU for lægemidler, der godkendes ved nationale procedurer.

Da CMDh's standpunkt blev vedtaget enstemmigt, skal det nu i henhold til en vedtagen tidsplan gennemføres direkte i de medlemsstater, hvor disse lægemidler er godkendt.

Kontakt vores pressesekretær

Monika Benstetter

Tlf. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu