



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

21. November 2014
EMA/706140/2014

Keine einheitlichen Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Herzprobleme im Zusammenhang mit Testosteronmedikamenten

Die CMDh¹, ein regulatorisches Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten vertritt, ist einvernehmlich zu dem Schluss gekommen, dass keine übereinstimmenden Anhaltspunkte für ein erhöhtes Risiko für Herzprobleme im Zusammenhang mit Testosteronmedikamenten bei Männern mit Testosteronmangel (auch als „Hypogonadismus“ bezeichnet) vorliegen. Allerdings muss die Produktinformation entsprechend den neuesten Erkenntnissen zur Sicherheit aktualisiert und durch Warnhinweise ergänzt werden, die darauf hinweisen, dass der Testosteronmangel durch Anzeichen und Symptome sowie Labortests bestätigt werden muss, bevor Männer mit diesen Arzneimitteln behandelt werden.

Der Standpunkt der CMDh folgt einer Überprüfung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der EMA, der die Risiken für schwerwiegende kardiovaskuläre Probleme, insbesondere Herzinfarkte, bei mit diesen Arzneimitteln behandelten Männern untersucht hat. Die Überprüfung wurde aufgrund einiger kürzlich veröffentlichter Studien eingeleitet, die nahe legen, dass bei Testosteron anwendenden Männern im Vergleich zu Männern, die kein Testosteron anwenden, eine höhere Inzidenz von Herzproblemen vorliegt. Der PRAC hat diese Studien, zusammen mit den aus anderen Studien und Analysen verfügbaren Daten, sowie die seit der Markteinführung gesammelten Informationen zur Sicherheit überprüft und kam zu dem Schluss, dass die Hinweise bezüglich eines erhöhten Risikos für Herzprobleme nicht einheitlich waren: einige Studien legten ein erhöhtes Risiko nahe, andere wiederum nicht; bei einigen der Studien gab es Probleme mit dem Studiendesign, welche die möglichen Schlussfolgerungen einschränkten. Der PRAC kam auch zu dem Schluss, dass der Testosteronmangel selbst das Risiko für Herzprobleme erhöhen könne.

Der PRAC empfahl, die Produktinformation entsprechend den neuesten Erkenntnissen zu aktualisieren und Warnhinweise für jene Patienten aufzunehmen, die möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Herzprobleme aufweisen. In der Produktinformation sollte deutlich darauf hingewiesen werden, dass Testosteron nur angewendet werden darf, wenn ein ungewöhnlich niedriger Spiegel des Hormons anhand von Anzeichen und Symptomen sowie entsprechenden Labortests bestätigt wurde. Von Natur aus sinkt der Testosteronspiegel mit zunehmendem Alter in gewissem Maße; eine Wiederherstellung der ursprünglichen Spiegel bei gesunden älteren Männern ist in der EU jedoch keine zugelassene Anwendung. Der PRAC kam ferner zu dem Schluss, dass die Risiken für Auswirkungen auf das Herz-

¹ Die Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren - Humanarzneimittel



Kreislaufsystem und potenzielle Mechanismen, die solche Auswirkungen bewirken, weiterhin beobachtet werden sollen, und dass Informationen aus laufenden Studien im Rahmen des nächsten regelmäßigen Sicherheitsgutachtens (denen diese Arzneimittel, wie alle Arzneimittel in der EU, unterzogen werden müssen) bereitgestellt werden müssen.

Die CMDh billigte die Empfehlungen des PRAC einvernehmlich; diese werden nun entsprechend einem von den Mitgliedstaaten, in denen die Arzneimittel zugelassen sind, vereinbarten Zeitplan direkt umgesetzt.

Informationen für Patienten

- Testosteron ist ein Hormon, das für die normale sexuelle Entwicklung und Funktion bei Männern verantwortlich ist. Testosteron enthaltende Arzneimittel sind in der EU zur Behandlung von Männern mit ungewöhnlich niedrigen Spiegeln des Hormons (Hypogonadismus) zugelassen.
- Einige kürzlich veröffentlichte Studien haben nahegelegt, dass Testosteron bei Männern das Risiko für Herzinfarkte erhöhen oder andere schwerwiegende Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem haben kann. Im Rahmen einer detaillierten Überprüfung konnte jedoch kein schlüssiger Beweis für diese Vermutung gefunden werden.
- Als Vorsichtsmaßnahme wird die Produktinformation für diese Arzneimittel mit den neuesten Informationen zu den Risiken aktualisiert, und es werden zusätzliche Warnhinweise zur sicheren Anwendung aufgenommen; zusätzlich wird die Sicherheit der Arzneimittel weiterhin streng überwacht.
- Patienten, denen Testosteron verschrieben wird, sollten ihren Arzt darauf hinweisen, wenn sie wegen Bluthochdrucks behandelt werden, da Testosteron als Nebenwirkung den Blutdruck erhöhen kann.
- Die Produktinformation wird darüber hinaus so geändert, dass deutlich darauf hingewiesen wird, dass diese Arzneimittel ausschließlich Männern verabreicht werden sollten, bei denen sowohl Anzeichen und Symptome als auch Labortests ungewöhnlich niedrige Testosteronspiegel bestätigen.
- Es liegen nur begrenzt Informationen zur Anwendung von Testosteronmedikamenten bei Männern im Alter über 65 Jahren vor. Von Natur aus sinkt der Testosteronspiegel mit zunehmendem Alter, und Testosteron enthaltende Arzneimittel sind in der EU nicht zur Steigerung des Testosteronspiegels bei gesunden älteren Männern zugelassen.
- Patienten, die im Zusammenhang mit ihrer Behandlung Bedenken haben, sollten diese mit ihrem Arzt besprechen.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

Testosteron enthaltende Arzneimittel sind in der EU zur Behandlung von Hypogonadismus bei Männern zugelassen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieser Arzneimittel wurde infolge kürzlich veröffentlichter Studien untersucht, welche ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse, insbesondere Herzinfarkt, bei mit Testosteron behandelten Männern nahe legen.

- Obwohl in einigen Studien ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Testosteron behandelten Männern gezeigt wurde, finden sich in der Fachliteratur hierzu keine einheitlichen Belege. In Anbetracht der Gesamtheit der Daten ist das Signal für ein erhöhtes kardiovaskuläres

Risiko im Zusammenhang mit der Anwendung von Testosteron nach wie vor schwach und nicht eindeutig.

- Eine Testosteronersatztherapie sollte nur verabreicht werden, wenn der Testosteronmangel durch klinische Anzeichen und biochemische Tests bestätigt wurde. Die Testosteronspiegel sollten anschließend während der Behandlung regelmäßig überwacht werden. Des Weiteren sollten Hämoglobin, Hämatokrit, Leberfunktion und das Blutfettprofil regelmäßig überwacht werden.
- Eine Behandlung mit Testosteron bei Patienten mit schwerer Herz-, Leber-, oder Niereninsuffizienz bzw. ischämischer Herzkrankheit kann zu schweren Komplikationen führen, die sich durch ein Ödem mit oder ohne kongestives Herzversagen äußern können. In solch einem Fall muss die Behandlung unverzüglich abgesetzt werden.
- Außerdem wird bei Patienten mit vorbestehender Hypertonie zur Vorsicht geraten, da Testosteron zu einer Erhöhung des Blutdrucks führen kann.
- Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit der Anwendung dieser Arzneimittel bei Patienten im Alter über 65 Jahren vor. Es ist zu berücksichtigen, dass mit zunehmendem Alter ein gewisser Rückgang der physiologischen Testosteronspiegel einhergeht, obwohl es derzeit bezüglich angemessener altersspezifischer Testosteron-Referenzwerte keinen Konsens gibt; die Anwendung von Testosteron zur Steigerung der Testosteronspiegel bei gesunden älteren Männern ist in der EU nicht zugelassen.

Die Änderungen der Produktinformation für Testosteronmedikamente basieren auf einer Überprüfung des PRAC der Daten aus klinischen Studien, Beobachtungsstudien und Metaanalysen sowie von Daten nach Markteinführung und weiteren veröffentlichten Daten zu den kardiovaskulären Risiken im Zusammenhang mit einer Testosterontherapie.

- Einige kürzlich veröffentlichte Studien haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Testosteron behandelten Männern gezeigt. Es wurden insbesondere Bedenken bezüglich eines potentiell erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse angeführt, im Speziellen Herzinfarkte, bei Männern, die mit Testosteron behandelt werden und bei denen eine Grunderkrankung am Herzen vorliegt.¹⁻³
- Andere Befunde⁴⁻⁷ wiederum liefern keine Belege für einen Zusammenhang zwischen Testosteron und kardiovaskulären Ereignissen, und auch Daten aus einer multinationalen, nicht interventionellen Registerstudie (RHYME), bei der Ergebnisse zur Prostatagesundheit bei über 2 Jahre lang mit Testosteron behandelten Männern untersucht wurden, legen eine Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse nahe, die im zu erwartenden Rahmen liegt.
- Die kardiovaskuläre Sicherheit von Testosteronmedikamenten wird weiterhin beobachtet, und die Ergebnisse laufender Studien werden, sobald verfügbar, in die nächsten regelmäßig stattfindenden Nutzen-Risiko-Bewertungen einfließen.
- Es fehlen relevante Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit altersbedingtem Hypogonadismus und etablierte physiologische Referenzwerte bei älteren Patienten; weitere Studien sind in dieser Hinsicht notwendig.

Literaturhinweise.

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.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Testosteron enthaltende Arzneimittel werden angewendet, um einen Testosteronmangel bei Männern mit Hypogonadismus auszugleichen. Die Anwendung von Testosteron bei gesunden älteren Männern ist in der EU nicht zugelassen.

Testosteron enthaltende Arzneimittel wurden in allen EU-Mitgliedsstaaten unter verschiedenen Handelsnamen über nationale Verfahren zugelassen. Sie sind in verschiedenen Formulierungen erhältlich, so z. B. als Kapseln zum Einnehmen, Implantate zur Injektion unter die Haut und als Pflaster, Gele oder Lösungen zum Auftragen auf die Haut.

Das Hormon Testosteron, das auch als ein „Androgen“ bezeichnet wird, ist für die Entwicklung und Aufrechterhaltung der reproduktiven Funktion und der Geschlechtsmerkmale bei Männern verantwortlich. Bei Männern mit Hypogonadismus sind die Testosteronspiegel außergewöhnlich niedrig, was die normale sexuelle Entwicklung und Funktion beeinträchtigt. Testosteron enthaltende Arzneimittel wirken, indem sie das fehlende Testosteron ersetzen und so normale Testosteronspiegel wiederherstellen; dies stellt die normale sexuelle Entwicklung und Funktion beim Mann sicher. Mögliche Anzeichen und Symptome sind unvollständige sexuelle Entwicklung, verminderte sexuelle Funktion, Unfruchtbarkeit, Müdigkeit, depressive Verstimmung, leichte Anämie, reduzierte Muskelmasse und -kraft und erhöhter Körperfettanteil.

Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung zu Testosteron wurde am 27. März 2014 auf Anfrage von Estland gemäß Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG eingeleitet. Sie wurde infolge von Bedenken durchgeführt, die aufgrund von Berichten über das Herz betreffende Nebenwirkungen dieser Arzneimittel angeführt wurden.

Zunächst führte der PRAC, der Ausschuss der EMA für die Bewertung von Sicherheitsbedenken zu Humanarzneimitteln, eine Überprüfung dieser Daten durch. Die Empfehlungen des PRAC wurden an die CMDh übermittelt, die einen endgültigen Standpunkt annahm. Die CMDh, ein Gremium, das die EU-Mitgliedstaaten repräsentiert, ist für die Harmonisierung der Sicherheitsstandards für Arzneimittel zuständig, die über nationale Verfahren in verschiedenen EU-Mitgliedstaaten zugelassen sind.

Da der Standpunkt der CMDh einvernehmlich angenommen wurde, wird dieser nun entsprechend einem von den Mitgliedstaaten, in denen die Arzneimittel zugelassen sind, vereinbarten Zeitplan direkt umgesetzt.

Kontaktinformationen unserer Pressesprecherin

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0) 20 3660 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu