

21 november 2014  
EMA/706140/2014

## Geen consistent bewijs voor een verhoogd risico op hartproblemen bij gebruik van geneesmiddelen die testosteron bevatten

De CMD(h)<sup>1</sup>, een regelgevende instantie waarin de lidstaten van de Europese Unie vertegenwoordigd zijn, heeft met algemene instemming geconcludeerd dat er geen consistent bewijs is voor een verhoogd risico op hartproblemen bij gebruik van geneesmiddelen die testosteron bevatten bij mannen met een tekort aan het hormoon (een aandoening die hypogonadisme genoemd wordt). De productinformatie moet echter worden bijgewerkt in overeenstemming met het meest recente beschikbare bewijs over de veiligheid en worden aangevuld met waarschuwingen dat het tekort aan testosteron door tekenen en symptomen alsook laboratoriumonderzoek bevestigd moet worden voordat mannen met deze geneesmiddelen behandeld worden.

Het standpunt van de CMD(h) vloeit voort uit een beoordeling door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het EMA, dat heeft gekeken naar het risico op ernstige problemen met het hart en de bloedsomloop, in het bijzonder hartaanvallen, bij mannen die met deze geneesmiddelen behandeld worden. De beoordeling werd gestart naar aanleiding van enkele recente onderzoeken die wijzen op een toename van het aantal hartproblemen bij mannen die testosteron toegediend krijgen tegenover mannen die geen testosteron innemen. Het PRAC beoordeelde deze onderzoeken samen met beschikbare gegevens uit andere onderzoeken en analyses en informatie over de veiligheid die is verzameld na het in de handel brengen, en stelde vast dat het bewijs met betrekking tot het risico op hartproblemen niet consistent was: sommige onderzoeken wezen op een verhoogd risico, maar andere deden dat niet, en bij sommige onderzoeken beperkte de onderzoeksopzet de conclusies die konden worden getrokken. Het PRAC merkte ook op dat het tekort aan testosteron zelf kon leiden tot een verhoogd risico op hartproblemen.

Het PRAC adviseerde de productinformatie bij te werken in overstemming met het meest recente bewijs en waarschuwingen op te nemen over mensen die een verhoogd risico op hartproblemen lopen. Uit de productinformatie moet duidelijk blijken dat testosteron enkel mag worden gebruikt wanneer een abnormaal lage concentratie van het hormoon door tekenen en symptomen alsook geëigend laboratoriumonderzoek bevestigd wordt. De concentraties testosteron dalen van nature enigszins met de leeftijd, maar het gebruik van het geneesmiddel om deze concentraties bij gezonde oudere mannen te herstellen is in de EU niet goedgekeurd. Verder was het PRAC van oordeel dat de risico's op

---

<sup>1</sup> De Coördinatiegroep voor wederzijdse erkenning en gedecentraliseerde procedures – Geneesmiddelen voor menselijk gebruik

bijwerkingen op het hart en de bloedsomloop en mogelijke mechanismen voor dergelijke bijwerkingen gecontroleerd moeten blijven, en dat informatie uit lopende onderzoeken overgelegd dient te worden als onderdeel van de volgende periodieke veiligheidsbeoordeling (waaraan deze geneesmiddelen, zoals alle geneesmiddelen in de EU, onderworpen zijn).

De CMD(h) heeft de aanbevelingen van het PRAC met algemene instemming onderschreven en ze zullen door de lidstaten waar de geneesmiddelen zijn toegelaten nu direct ten uitvoer worden gebracht volgens een overeengekomen tijdschema.

### **Informatie voor patiënten**

- Testosteron is een hormoon dat verantwoordelijk is voor de normale seksuele ontwikkeling en functies bij mannen. Geneesmiddelen die testosteron bevatten, zijn in de EU goedgekeurd voor de behandeling van mannen met abnormaal lage concentraties van het hormoon (hypogonadisme).
- Enkele recente onderzoeken wijzen uit dat het gebruik van testosteron het risico op hartaanvallen of andere ernstige bijwerkingen op het hart en de bloedsomloop bij mannen kan verhogen. Een diepgaande beoordeling leverde echter geen doorslaggevend bewijs op dat dit het geval was.
- Uit voorzorg zal de productinformatie voor deze geneesmiddelen worden aangevuld met de meest recente informatie over de risico's en enkele aanvullende waarschuwingen voor een veilig gebruik, en de veiligheid van de geneesmiddelen zal nauwkeurig gecontroleerd blijven.
- Patiënten die testosteron voorgeschreven krijgen, dienen hun arts hierop te wijzen als ze voor hoge bloeddruk behandeld worden, aangezien testosteron ook tot een verhoogde bloeddruk kan leiden.
- De productinformatie zal worden aangepast om te verduidelijken dat deze geneesmiddelen alleen toegediend mogen worden aan mannen bij wie zowel de tekenen en symptomen als laboratoriumonderzoek abnormaal lage concentraties testosteron bevestigen.
- Er is weinig informatie over het gebruik van geneesmiddelen die testosteron bevatten bij mannen ouder dan 65 jaar. De concentratie testosteron daalt van nature met de leeftijd en het gebruik van geneesmiddelen die testosteron bevatten om de concentratie testosteron bij gezonde oudere mannen te verhogen is in de EU niet goedgekeurd.
- Patiënten die vragen hebben over hun behandeling, dienen hun arts of apotheker te raadplegen.

### **Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg**

Geneesmiddelen die testosteron bevatten zijn in de EU goedgekeurd voor de behandeling van hypogonadisme bij mannen. De baten-risicoverhouding van deze geneesmiddelen is beoordeeld naar aanleiding van gepubliceerd bewijs dat wijst op een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen, met name myocardinfarct, bij mannen die met testosteron behandeld worden.

- Hoewel enkele onderzoeken wijzen op een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen bij mannen die met testosteron behandeld worden, blijkt dit niet consistent uit de bevindingen in de literatuur. Op basis van het geheel aan gegevens blijft het signaal van een verhoogd cardiovasculair risico in verband met het gebruik van testosteron zwak en onduidelijk.
- Testosteron vervangende therapie mag alleen worden toegediend wanneer een tekort aan het hormoon door klinische kenmerken en biochemisch onderzoek bevestigd wordt. Vervolgens moet de concentratie testosteron tijdens de behandeling regelmatig worden gecontroleerd. Hemoglobine,

hematocriet, de leverfunctie en het bloedlipidenprofiel moeten ook regelmatig gecontroleerd worden.

- Behandeling met testosteron bij patiënten die lijden aan ernstige hart-, lever- of nierinsufficiëntie of ischemische hartziekte, kan leiden tot ernstige complicaties gekenmerkt door oedeem al dan niet met congestief hartfalen. In dat geval dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt.
- Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met reeds bestaande hypertensie, aangezien testosteron tot een verhoogde bloeddruk kan leiden.
- Er is beperkte ervaring opgedaan met de veiligheid en werkzaamheid van het gebruik van testosteron bij patiënten ouder dan 65 jaar. Er moet rekening gehouden worden met het feit dat fysiologische concentraties testosteron enigszins dalen met de leeftijd, hoewel er geen consensus bestaat over gepaste leeftijdsspecifieke referentiewaarden voor testosteron, en het gebruik ervan om deze concentraties bij gezonde oudere mannen te verhogen in de EU niet goedgekeurd is.

De wijzigingen in de productinformatie voor geneesmiddelen die testosteron bevatten zijn gebaseerd op een beoordeling door het PRAC van beschikbare gegevens uit klinische onderzoeken, observationele onderzoeken, meta-analyses, gegevens verkregen na het in de handel brengen en andere gepubliceerde gegevens over het cardiovasculaire risico in verband met testosterontherapie.

- Enkele onderzoeken wijzen op een verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen bij mannen die met testosteron behandeld worden. Er werd met name bezorgdheid geuit over een potentieel verhoogd risico op cardiovasculaire voorvallen, met name myocardinfarct, bij mannen die met testosteron behandeld worden en die een reeds bestaande hartaandoening hebben.<sup>1-3</sup>
- Andere bevindingen<sup>4-7</sup> leveren echter geen bewijs op van een verband tussen testosteron en cardiovasculaire voorvallen, en gegevens van een multinationalaal observationeel registeronderzoek (RHYME) waarbij over een periode van meer dan twee jaar gekeken werd naar gezondheidssuitkomsten voor de prostaat bij mannen die met testosteron behandeld werden, wijzen ook op cardiovasculaire voorvallen binnen het verwachte bereik.
- De cardiovasculaire veiligheid van geneesmiddelen die testosteron bevatten, zal gecontroleerd blijven worden en de bevindingen van lopend onderzoek zullen worden opgenomen in de volgende reguliere baten-risicobeoordelingen wanneer deze beschikbaar zijn.
- Relevante veiligheids- en werkzaamheidsgegevens voor patiënten met leeftijdgerelateerd hypogonadisme en vastgestelde fysiologische referentiewaarden bij oudere patiënten ontbreken en verder onderzoek is nodig.

#### Verwijzingen.

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. Beschikbaar op: <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.

---

### Meer over het geneesmiddel

Geneesmiddelen die testosteron bevatten worden gebruikt als vervanging van testosteron bij mannen met hypogonadisme. Het gebruik van testosteron bij gezonde oudere mannen is in de EU niet goedgekeurd.

Geneesmiddelen die testosteron bevatten, zijn onder diverse handelsnamen in alle EU-lidstaten goedgekeurd via nationale procedures. Ze zijn verkrijgbaar in de vorm van diverse formuleringen zoals orale capsules, implantaten voor injectie onder de huid, pleisters, gels of oplossingen die op de huid worden aangebracht.

Testosteron is een hormoon, aangeduid als een androgeen, dat verantwoordelijk is voor de ontwikkeling en het behoud van de voortplantingsfunctie en de geslachtskenmerken bij mannen. Bij mannen met hypogonadisme zijn de concentraties testosteron abnormaal laag en dit is van invloed op de normale seksuele ontwikkeling en functies. Geneesmiddelen die testosteron bevatten, werken doordat ze het ontbrekende testosteron vervangen, wat bijdraagt tot herstel van de normale concentraties testosteron die nodig zijn voor de normale seksuele ontwikkeling en functies bij mannen. Mogelijke tekenen en symptomen zijn onder andere onvolledige seksuele ontwikkeling, verminderde seksuele functies, onvruchtbaarheid, vermoeidheid, terneergeslagenheid, lichte anemie, verminderde spiermassa en spierkracht en toename van de hoeveelheid lichaamsvet.

### Meer over de procedure

De beoordeling van testosteron werd op 27 maart 2014 op verzoek van Estland in gang gezet krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG naar aanleiding van bezorgdheid over meldingen van bijwerkingen van deze geneesmiddelen op het hart.

Deze gegevens werden eerst beoordeeld door het PRAC, het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. De aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan de CMD(h), die een definitief standpunt bepaalde. De CMD(h), een orgaan dat de lidstaten van de EU vertegenwoordigt, is verantwoordelijk voor het waarborgen van geharmoniseerde veiligheidsnormen voor geneesmiddelen die in de hele EU zijn toegelaten via nationale procedures.

Omdat het standpunt van de CMD(h) met algemene instemming werd bereikt, zal het nu volgens een overeengekomen tijdschema direct ten uitvoer worden gelegd door de lidstaten waar de geneesmiddelen zijn toegelaten.

#### **Neem contact op met onze persvoorlichter**

---

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

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