

21 november 2014
EMA/706140/2014

Inga samstämmiga belägg för att testosteronläkemedel ger ökad risk för hjärtproblem

CMD(h) ⁽¹⁾, ett tillsynsorgan som företräder EU:s medlemsstater, har med konsensus funnit att det inte finns några samstämmiga belägg för att testosteronläkemedel ger en ökad risk för hjärtproblem hos män som saknar hormonet (ett tillstånd som kallas hypogonadism). Produktinformationen ska dock uppdateras i linje med de senast tillgängliga beläggen om säkerhet och förses med varningar om att bristen på testosteron bör bekräftas genom tecken och symtom samt laboratorietester innan män behandlas med dessa läkemedel.

CMD(h):s ståndpunkt föregås av en granskning av EMA:s kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) som undersökte risken för allvarliga problem för hjärta och cirkulation, i synnerhet hjärtattacker, hos män som behandlas med dessa läkemedel. Granskningen inleddes till följd av vissa aktuella studier som tyder på en högre risk för hjärtproblem hos män som använder testosteron än hos icke användande män. PRAC beaktade dessa studier tillsammans med tillgängliga data från andra studier och analyser, samt information om säkerheten som samlats in efter marknadsföringen, och fann att beläggen avseende en risk för hjärtproblem inte var samstämmiga: vissa studier tydde på en ökad risk medan andra inte gjorde detta, och i vissa av studierna fanns problem med designen som begränsade de slutsatser som kunde dras från dem. PRAC noterade även att bristen på testosteron i sig kan öka risken för hjärtproblem.

PRAC rekommenderade att produktinformationen uppdateras i linje med de senaste fynden och att varningar införs om de män som kan löpa ökad risk för hjärtproblem. Produktinformationen bör tydligt ange att testosteron endast bör användas när en onormalt låg halt av hormonet har bekräftats genom tecken och symtom samt lämpliga laboratorietester. Testosteronnivåerna sjunker naturligt något med åldern, men återställandet av dessa nivåer hos friska äldre män är inte en godkänd användning av läkemedlet inom EU. PRAC fann även att riskerna för effekter på hjärta och cirkulation samt alla potentiella mekanismer för sådana effekter bör fortsätta övervakas, och att information från pågående studier bör tillhandahållas som del av nästa regelbundna säkerhetsgranskning (som är ett krav för dessa läkemedel, liksom för alla läkemedel inom EU).

CMD(h) har godkänt PRAC:s rekommendationer med konsensus och de kommer nu att direkt implementeras enligt en avtalad tidtabell av de medlemsstater där läkemedlen är godkända.

¹ Samordningsgruppen för ömsesidigt erkännande och decentraliserat förfarande – humanläkemedel

Information till patienter

- Testosteron är ett hormon som säkerställer en normal sexuell utveckling och funktion hos män. Läkemedel innehållande testosteron är godkända inom EU för behandling av män med onormalt låga halter av hormonet (hypogonadism).
- Enligt vissa aktuella studier kan användningen av testosteron öka risken för hjärtattacker eller ge andra allvarliga effekter på hjärta och cirkulation hos män. En ingående granskning kunde dock inte finna några definitiva bevis för att så var fallet.
- Som säkerhetsåtgärd kommer produktinformationen till dessa läkemedel att uppdateras med den senaste informationen om riskerna tillsammans med en del kompletterande varningar för en säker användning, och läkemedlens säkerhet kommer att övervakas noga.
- Patienter som förskrivs testosteron bör påminna sina läkare om de behandlas för högt blodtryck, eftersom testosteron också kan höja blodtrycket.
- Produktinformationen kommer även att ändras så att det tydligt framgår att dessa läkemedel endast ska ges till män hos vilka tecken och symtom samt laborietester bekräftar onormalt låga testosteronnivåer.
- Det finns inte mycket information om användningen av testosteronläkemedel hos män över 65 år. Testosteronnivåerna sjunker naturligt med åldern och testosteroninnehållande läkemedel är inte godkända inom EU för att förstärka halterna av testosteron hos friska äldre män.
- Patienter som har funderingar kring sin behandling bör diskutera dessa med sin läkare eller apotekspersonal.

Information till sjukvårdspersonal

Testosteroninnehållande läkemedel är godkända inom EU för behandling av hypogonadism hos män. Nyttå-riskförhållandet för dessa läkemedel har granskats efter aktuella publicerade fynd som visat på en ökad risk för kardiovaskulära händelser, i synnerhet hjärtinfarkt, hos män som behandlas med testosteron.

- Även om vissa studier visar på en ökad risk för kardiovaskulära händelser hos män som behandlas med testosteron, visas inte detta genomgående av fynden i litteraturen. När samtliga data beaktas förblir signalen om en ökad kardiovaskulär risk i samband med användningen av testosteron svag och svårbedömbår.
- Substitutionsterapi med testosteron bör endast ges när bristen på hormonet har bekräftats genom kliniska tecken och biokemiska tester. Testosteronnivåerna bör därefter övervakas regelbundet under behandlingen. Hemoglobin, hematokrit, leverfunktion och lipidprofilen i blodet bör också kontrolleras regelbundet.
- Hos patienter som lider av svår hjärt-, lever- eller njurinsufficiens eller ischemisk hjärtsjukdom kan testosteronbehandling orsaka allvarliga komplikationer som kännetecknas av ödem med eller utan kronisk hjärtinsufficiens. Om detta sker måste behandlingen omedelbart avbrytas.
- Försiktighet rekommenderas hos patienter med befintlig hypertoni eftersom testosteron kan ge en höjning av blodtrycket.
- Det finns begränsad erfarenhet av säkerheten och effekten av användning av dessa läkemedel till patienter över 65 år. Man bör tänka på att de fysiologiska testosteronnivåerna sjunker något med åldern, även om det för närvarande saknas konsensus om lämpliga åldersspecifika referensvärden

för testosteron, och användning för att förstärka dessa nivåer hos friska äldre män är inte en godkänd användning inom EU.

Ändringarna i produktinformationen för testosteronläkemedel är baserade på PRAC:s granskning av tillgängliga data från kliniska studier, observationsstudier, metaanalyser, data efter godkännande för försäljning och ytterligare publicerade data om kardiovaskulära risker i samband med testosteronbehandling.

- Vissa aktuella studier har visat på en ökad risk för kardiovaskulära händelser hos män som behandlas med testosteron. I synnerhet togs farhågor upp avseende en potentiellt ökad risk för kardiovaskulära händelser, dvs. myokardinfarkt, hos män som behandlas med testosteron och som har hjärtsjukdom sedan tidigare.¹⁻³
- Andra fynd⁴⁻⁷ ger dock inte belägg för ett samband mellan testosteron och kardiovaskulära händelser, och data från en observationell registerstudie (RHYME) som undersökte prostatarelaterade hälsoresultat hos män som behandlas med testosteron i över två år, visar också på kardiovaskulära händelser inom det förväntade intervallet.
- Övervakningen av den kardiovaskulära säkerheten av testosteronläkemedel kommer att fortsätta och fynden från pågående studier kommer vid tillfälle att återges i de kommande regelbundna nytta-riskbedömningarna.
- Relevanta säkerhets- och effektuppgifter från patienter med åldersrelaterad hypogonadism och fastställda fysiologiska referensvärden hos äldre patienter saknas, och ytterligare studier behövs.

Referensdokument

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.

Mer om läkemedlet

Testosteroninnehållande läkemedel används för att ersätta testosteron hos män med hypogonadism. Användning av testosteron hos friska äldre män är inte en godkänd användning inom EU.

Testosteroninnehållande läkemedel har godkänts i samtliga av EU:s medlemsstater genom nationella förfaranden under olika produktnamn. De finns i form av olika beredningar såsom orala kapslar, implantat att injicera under huden och i form av lappar, gel eller lösningar att applicera på huden.

Testosteron är ett hormon, ett s.k. androgen, som säkerställer utvecklingen och underhållet av den reproduktiva funktionen och av könskaraktärer hos män. Män med hypogonadism har onormalt låga testosteronnivåer, vilket påverkar en normal sexuell utveckling och funktion. Testosteroninnehållande läkemedel verkar genom att ersätta det saknade testosteronet och hjälper till att återställa normala testosteronnivåer för att säkerställa en normal sexuell utveckling och funktion hos män. Möjliga tecken och symtom innefattar ofullständig sexuell utveckling, minskad sexuell funktion, infertilitet, trötthet, depression, lindrig anemi, minskad muskelmassa och muskelstyrka och ökat kroppsfett.

Mer om förfarandet

Granskningen av testosteron inleddes den 27 mars 2014 på begäran av Estland, enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG. Den föregicks av farhågor över rapporter om hjärtbiverkningar av dessa läkemedel.

Uppgifterna granskades först av PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee), Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel. Rekommendationerna från PRAC skickades till CMD(h), som antog en slutlig ståndpunkt. CMD(h), ett organ som företräder EU:s medlemsstater, ansvarar för säkerställandet av harmoniserade säkerhetsnormer för läkemedel som har godkänts via nationella förfaranden inom hela EU.

Eftersom CMD(h):s ståndpunkt antogs med konsensus kommer den att implementeras direkt enligt en avtalad tidtabell av de medlemsstater där läkemedlen är godkända.

Kontakt, pressansvarig

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-post: press@ema.europa.eu