

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Финастерид и дутастерид принадлежат към класа на инхибиторите на 5-алфа редуктазата (5-ARI). 5-ARI блокира ензима 5-алфа-редуктаза, като намалява превръщането на тестостерона в активната му форма, дихидротестостерон (DHT). DHT играе важна роля при няколко заболявания или състояния, включително мъжка андрогенна алопеция (МАА) и доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ).

Финастерид таблетка 1 mg е разрешена в Европейския съюз (ЕС) през 1998 г. и се предлага за перорална употреба за лечение на мъже на възраст 18—41 години с косопад при мъжете на ранен етап (известен също като МАА). От 2020 г. финастерид е разрешен и за локално приложение, по-специално за приложение върху кожата като спрей за кожа, разтвор, в концентрация 2,275 mg/ml със същото показание. За целите на настоящите научни заключения термините „локално приложение“ и „приложение върху кожата“ се използват взаимозаменяемо. В допълнение, финастерид е разрешен в концентрация от 5 mg за перорално приложение за симптоматично лечение на ДПХ и за предотвратяване на урологични събития от 1992 г. насам. Финастерид 5 mg за перорално приложение е разрешен и в комбинация със силденафил, инхибитор на фосфодиестераза 5 или тамсулозин, алфа-блокатор, при същите показания.

В ЕС дутастерид капсула 0,5 mg е разрешена за перорална употреба през 2001 г. и е показана за лечение на симптоматична ДПХ за облекчаване на симптомите и намаляване на риска от остри случаи на задържане на урина и потенциалната необходимост от операция. Дутастерид е разрешен за употреба и в комбинация с тамсулозин за същото показание.

Въз основа на данните, оценени в процедурата, кумулативната експозиция на пациентите в световен мащаб се оценява на 270 756 672,5 пациентогодини за лекарствени продукти, съдържащи финастерид, използвани като монотерапия, и на 82 197 163,81 пациентогодини за лекарствени продукти, съдържащи дутастерид, използвани като монотерапия. Въз основа на данните от последната процедура за периодичен актуализиран доклад за безопасност (PSUSA) за финастерид (краен срок за попълване на данните: 31 август 2023 г.) кумулативната експозиция на пациентите за лекарствени продукти, съдържащи финастерид 5 mg за перорална употреба, се оценява като три пъти по-висока от тази за лекарствени продукти, съдържащи финастерид 1 mg за перорална употреба.

Въпреки че рискът от психични нарушения вече е известен за лекарствените продукти, съдържащи финастерид, през 2024 г. беше приключена процедура за промяна в поделянето на работата (SE/H/xxx/WS/728) относно включването на суицидна идеация като нежелана лекарствена реакция към информацията за продукта на оригиналните лекарствени продукти, съдържащи финастерид 1 mg (Propecia) и финастерид 5 mg (Proscar) за перорално приложение с честота „неизвестна“.

Във Франция от 2019 г. се прилагат мерки за свеждане на риска до минимум, свързани с рисковете от психични и сексуални нарушения, свързани с употребата на финастерид 1 mg, за перорално приложение (включително предупреждение върху външната опаковка, информационен лист за пациента, специална точка на уебсайта на националната агенция и пряка информация по електронна поща за лекарите). Въпреки това на национално ниво все още се съобщават случаи на психични нарушения, включително суицидна идеация и сексуална дисфункция. Поради това Франция счита за необходимо да направи повторна оценка на всички налични данни за суицидна идеация и самоубийство, свързани с лекарствени продукти, съдържащи финастерид 1 mg за перорално приложение, и тяхното въздействие върху

съотношението полза/риск на тези лекарствени продукти. Франция също така счита, че обхватът на прегледа следва да включва лекарствени продукти, съдържащи финастерид 5 mg, както и продукти, съдържащи дутастерид, с оглед на общия механизъм на действие за клас 5-ARI.

На 13 септември 2024 г. Франция (ANSM) задейства процедура по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, произтичаща от данни за фармакологична бдителност, и поиска от PRAC да оцени въздействието на горепосочените опасения върху съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи финастерид и дутастерид, и да издаде препоръка дали съответните разрешения за употреба следва да бъдат запазени, изменени, спрени или отменени.

На 8 май 2025 г. PRAC прие препоръка, която след това беше разгледана от CMDh в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

Общо обобщение на научната оценка, изготвена от PRAC

PRAC взе предвид всички налични данни във връзка с опасенията за безопасността относно суицидната идеация и поведението, свързани с употребата на лекарствени продукти, съдържащи финастерид и дутастерид. Това включва отговори, подадени в писмен вид от притежателите на разрешения за употреба, данни от клинични изпитвания, от спонтанни съобщения и от литературата, неклинични данни, както и интервенции от трети страни.

Както финастерид, така и дутастерид принадлежат към клас 5-ARI. Поради това и двете инхибират тип II 5-алфа-редуктаза (5-AR), което намалява превръщането на тестостерона в DHT. В прегледа също така се отбелязва, че 5-ARI може да играят роля в невропсихиатричните нежелани реакции чрез промяна на невроактивните стероиди и техните метаболити. Въпреки това невропсихиатричните ефекти на 5-ARI все още не са напълно описани.

Неклиничните данни, разгледани в контекста на тази процедура, не позволяват да се направят заключения. Констатациите в различните проучвания са непоследователни и като се имат предвид използваните високи дози (по-високи от препоръчителната максимална дневна доза при хора) и използваните неорални пътища, клиничната значимост и възможността за превод на тези резултати за хората остават ограничени и несигурни.

Ефикасността на лекарствените продукти, съдържащи финастерид и дутастерид, при разрешените показания се счита за добре установена и не е поставена под въпрос в рамките на тази процедура. Ефикасността е демонстрирана по-рано в множество проучвания и по време на този преглед не са установени нови данни за ефикасността.

Въз основа на следните данни за безопасност са направени заключения за всяко вещество и начин на приложение, което води до цялостна оценка на съотношението полза/риск за всяка лекарствена форма.

Лекарствени продукти, съдържащи финастерид 1 mg, за перорално приложение

Въз основа на прегледа на данните за безопасността в клинични изпитвания за финастерид 1 mg за перорална употреба не са докладвани свързани със самоубийството нежелани събития.

От 739-те случая, установени в EudraVigilance (EV) както за финастерид, така и за дутастерид, анализът на EV идентифицира 313 уникални случая, включващи финастерид за перорално приложение (или като 1 mg, 5 mg, или с концентрация, която не е посочена). 15 от тях са оценени като вероятно свързани, като 14 от тези случаи са съобщени за финастерид 1 mg, включително един фатален случай. Положително развитие след спирането е установено в 11 случая, включващи финастерид 1 mg. Освен това 298 случая, включващи перорален

финастерид (или като 1 mg, 5 mg, или с неуточнена концентрация), са оценени като вероятно свързани, включително 248 от тези случаи, съобщаващи за употребата на финастерид 1 mg. Тези констатации се считат за подкрепящи причинно-следствена връзка между пероралния финастерид и суицидната идеация. Поради това PRAC потвърждава причинно-следствена връзка между пероралния финастерид и суицидната идеация и последната трябва да бъде отразена като нежелана лекарствена реакция в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи финастерид 1 mg за перорално приложение, с честота „неизвестна“. PRAC отбелязва, че продуктовата информация за лекарствените продукти, съдържащи финастерид 1 mg за перорално приложение, вече съдържа предупреждение за промени в настроението, включително суицидна идеация.

В литературата проучванията предполагат повишен риск от самоубийство за финастерид 1 mg. Въпреки това значителните ограничения не позволяват да се направят окончателни заключения.

По отношение на рисковите фактори, които биха могли да увеличат риска от развитие на суицидна идеация и суицидно поведение, прегледът на научната литература не позволи да се направят окончателни заключения. Въпреки това, въз основа на наличните данни от литературата за МАА заедно с данните от анализа на EV, констатациите сочат, че половата дисфункция може да играе роля, допринасяща за суицидната идеация при някои пациенти, лекувани с финастерид за показанието МАА. В резултат на това PRAC заключи, че тази информация трябва да бъде отразена в продуктовата информация за тези лекарствени продукти.

PRAC отбелязва, че повечето случаи на суицидна идеация са съобщавани след лечение с финастерид за МАА, въпреки значително по-голямата експозиция при лечение за ДПХ. За да се повиши осведомеността на пациентите, PRAC препоръчва въвеждането на карта на пациента, която да се предоставя в опаковката, за да се информират пациентите относно рисковете от промени в настроението, включително самоубийствена идеация (вече отразена в продуктовата информация за лекарствени продукти, съдържащи финастерид 1 mg за перорална употреба), както и от полова дисфункция, която може да допринесе за тези реакции, и предоставяне на инструкции за подходящия начин на действие, ако такива възникнат.

PRAC заключи, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи финастерид 1 mg за перорална употреба, остава благоприятно при спазване на договорените изменения в информацията за продукта и мерките за свеждане на риска до минимум, както е описано по-горе.

Лекарствени продукти, съдържащи финастерид 5 mg, за перорално приложение

Въз основа на прегледа на данните за безопасност в клиничните изпитвания за финастерид 5 mg не са съобщени нежелани събития, свързани със самоубийство.

От анализа на EV 15 уникални случая, свързани с перорален финастерид 5 mg, са оценени като вероятно свързани, включително един случай, съобщен с финастерид 5 mg. Един вероятен случай, съобщаващ за реакция след спиране на приема, е определен за финастерид 5 mg при ДПХ. От 298-те случая, включващи перорален финастерид (или като 1 mg, като 5 mg, или с концентрация, която не е посочена), оценени като вероятно свързани, 15 случая съобщават за употребата на финастерид 5 mg. Тези констатации се считат за подкрепящи причинно-следствената връзка между перорален финастерид и суицидната идеация. Поради това PRAC потвърждава причинно-следствена връзка между пероралния финастерид и суицидната идеация и последната трябва да бъде отразена като нежелана лекарствена реакция в продуктовата информация на лекарствените продукти, съдържащи финастерид 5 mg за

перорално приложение, с честота „неизвестна“. PRAC отбелязва, че продуктова информация за лекарствените продукти, съдържащи финастерид 5 mg за перорално приложение, вече съдържа предупреждение за промени в настроението, включително суицидна идеация.

В литературата проучванията, свързани с ДПХ, не установяват повишен риск от самоубийство за финастерид 5 mg, с изключение на едно проучване, което включва лица, приемащи финастерид, както за МАА, така и за ДПХ, и съобщава за риск от самоубийство при сборни стойности. Ограничените данни от проучването за риска от самоубийство обаче не позволяват да се направят заключения за силата на доказателствата. По-ниският риск от суицидна идеация, наблюдаван при пациенти, приемащи финастерид 5 mg, в сравнение с тези, приемащи финастерид 1 mg, остава необяснен въз основа на прегледаната литература.

Не са установени специфични доказателства за финастерид 5 mg в комбинация от фиксирани дози с тадалафил или тамсулозин за перорално приложение. Тъй като тези комбинации от фиксирани дози са разрешени за същото показание като еднокомпонентен финастерид 5 mg, те трябва да следват същите препоръки.

PRAC заключи, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи финастерид 5 mg за перорална употреба, остава благоприятно при спазване на одобрените изменения на продуктова информация, както е описано по-горе.

Лекарствени продукти, съдържащи дутастерид, за перорално приложение

Въпреки че нежелани събития, свързани със суицидността, са съобщавани в клинични изпитвания с комбинация от фиксирани дози на дутастерид и дутастерид с тамсулозин, не е установен дисбаланс на събития, свързани със суицидността, при сравнение с плацебо или други групи за сравнение.

От 739-те случая, идентифицирани в анализа на EV както за финастерид, така и за дутастерид, е съобщен само един случай с дутастерид и е оценен като вероятно свързан. Освен това 12 случая са оценени като вероятно свързани с дутастерид, един от които включва употребата както на дутастерид, така и на финастерид.

По отношение на литературата не са идентифицирани данни, показващи повишен риск от самоубийство, свързан с дутастерид.

Въз основа на данните, разгледани в процедурата, PRAC не идентифицира достатъчно доказателства, свързващи суицидната идеация с лекарствени продукти, съдържащи дутастерид. Въпреки това, въз основа на общия механизъм на действие на лекарствата, принадлежащи към клас 5-ARI, PRAC се съгласи, че като предпазна мярка в продуктова информация за лекарствени продукти, съдържащи дутастерид, трябва да бъде включено предупреждение за потенциален риск от промени в настроението, включително депресивно настроение, депресия и по-рядко — суицидна идеация.

Не са събрани конкретни доказателства за употребата на дутастерид в комбинация от фиксирани дози с тамсулозин за перорално приложение. Тъй като тези лекарствени продукти са разрешени за същото показание като еднокомпонентния дутастерид, те трябва да следват същите препоръки.

PRAC заключи, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи дутастерид за перорална употреба, остава благоприятно, при условие че се направят одобрените изменения на продуктова информация, както е описано по-горе.

Лекарствени продукти, съдържащи финастерид, за приложение върху кожата

Не са идентифицирани значими данни от литературата по отношение на риска от суицидна идеация и суицидно поведение с локален финастерид.

В допълнение, в анализа на EV не са идентифицирани възможни или вероятни случаи, свързани с финастерид за локално приложение при монотерапия (т.е. без употребата на финастерид за перорално приложение като смущаващ фактор) и не са съобщавани нежелани събития, свързани със самоубийство, в клинични изпитвания и неклинични проучвания.

Данните от литературата показват по-ниска системна експозиция в сравнение с финастерид за перорална употреба, въпреки че не изключват напълно риска от системни нежелани лекарствени реакции. PRAC отбелязва, че продуктовата информация за лекарствените продукти, съдържащи финастерид за прилагане върху кожата, вече включва предупреждение, свързано с промени в настроението във връзка с финастерид 1 mg за перорална употреба, включително суицидна идеация, както и възможността за системна експозиция с финастерид за локално приложение. С оглед на недостатъчните доказателства за потвърждаване на причинно-следствена връзка между локалния финастерид и риска от суицидна идеация, както и съществуващото предупреждение в информацията за продукта относно рисковете от промени в настроението, свързани с употребата на перорален финастерид, PRAC се съгласява, че не се счита за необходима актуализация на информацията за продукта финастерид за прилагане върху кожата.

PRAC заключи, че съотношението полза/риск на лекарствените продукти, съдържащи финастерид за прилагане върху кожата, остава благоприятно и че въз основа на данните, оценени в процедурата, не е оправдано изменение на информацията за продукта.

Всички лекарствени продукти, съдържащи финастерид и дутастерид

Договорено е също директно съобщение до медицинските специалисти (DHPC) заедно с комуникационен план за информиране на съответните медицински специалисти за новите мерки за свеждане до минимум на риска от суицидна идеация за лекарствени продукти, съдържащи финастерид и дутастерид.

Основания за препоръката на PRAC

Като има предвид, че

- PRAC взе предвид процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, произтичаща от данните за проследяване на лекарствената безопасност на лекарствените продукти, съдържащи финастерид и дутастерид.
- PRAC преразглежда наличните данни във връзка със суицидна идеация и суицидно поведение, свързани с употребата на лекарствени продукти, съдържащи финастерид и дутастерид. Това включва отговорите, подадени в писмен вид от притежателите на разрешения за употреба, данните от клинични изпитвания, спонтанни съобщения и литературата, неклинични данни, както и интервенции от трети страни.
- Въз основа на оценените случаи на суицидна идеация или суицидно поведение, съобщени с перорален финастерид, PRAC потвърждава причинно-следствена връзка между пероралния финастерид и суицидната идеация. Следователно суицидната идеация трябва да бъде отразена като нежелана лекарствена реакция в продуктовата информация на всички лекарствени продукти, съдържащи финастерид 1 mg или финастерид 5 mg за перорално приложение.

- PRAC отбелязва, че продуктова информация за всички лекарствени продукти, съдържащи финастерид 1 mg или финастерид 5 mg за перорално приложение, вече включва предупреждение за промени в настроението, включително суицидна идеация.
- PRAC заключи, че сексуалната дисфункция (известна нежелана лекарствена реакция на финастерид) може да има потенциална допринасяща роля в суицидната идеация при някои пациенти, лекувани с финастерид 1 mg за перорално приложение, и препоръча това да бъде отразено в продуктова информация на тези лекарствени продукти.
- PRAC не идентифицира достатъчно доказателства, свързващи суицидната идеация с лекарствени продукти, съдържащи дутастерид. Въпреки това, въз основа на общия механизъм на действие на лекарствата, принадлежащи към класа на инхибиторите на 5-алфа-редуктазата, PRAC се съгласи, че предупреждение, отнасящо се до потенциален риск от промени в настроението, включително депресивно настроение, депресия и по-рядко — суицидна идеация, трябва да бъде отразено в информацията за продукта на лекарствените продукти за перорална употреба, съдържащи дутастерид, като предпазна мярка.
- PRAC отбелязва, че повечето случаи на суицидна идеация се съобщават след лечение с финастерид за андрогенна алопеция, въпреки значително по-голямата експозиция при лечение на доброкачествена простатна хиперплазия. Поради това PRAC препоръча карта на пациента за лекарствени продукти, съдържащи финастерид 1 mg за перорална употреба, която да се предоставя вътре в опаковката, за да се информират пациентите за рисковете от промени в настроението, както и от полова дисфункция, която може да допринесе за тези реакции, и да се предоставят инструкции за подходящия начин на действие, ако такива възникнат. Тази допълнителна мярка за минимизиране на риска трябва да бъде отразена в план за управление на риска.
- PRAC не идентифицира достатъчно доказателства, свързващи суицидната идеация с лекарствени продукти, съдържащи финастерид за прилагане върху кожата, което би предизвикало актуализация на съществуващото предупреждение за промени в настроението.

С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи финастерид 1 mg, финастерид 5 mg или дутастерид за перорална употреба, остава благоприятно, при условие че бъдат внесени договорените изменения в информацията за продукта и мерките за свеждане на риска до минимум, според случая.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба на лекарствените продукти, съдържащи финастерид 1 mg, финастерид 5 mg или дутастерид за перорално приложение.

Комитетът също така счита, че съотношението полза/риск за лекарствените продукти, съдържащи финастерид за прилагане върху кожата, остава благоприятно, и препоръчва запазване на разрешенията за употреба.

Становище на CMDh

След като преразгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласява с цялостните научни заключения и основанията за препоръката на PRAC.

Общо заключение

В резултат на това CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствени продукти, съдържащи финастерид 1 mg, финастерид 5 mg или дутастерид, за перорално приложение, остава благоприятно при спазване на измененията в информацията за продукта, мерките за свеждане на риска до минимум и условието, според случая. Поради това CMDh препоръчва промяна в условията на разрешенията за употреба на лекарствени продукти, съдържащи финастерид 1 mg, финастерид 5 mg или дутастерид, за перорална употреба.

CMD също така счита, че съотношението полза/риск на лекарствени продукти, съдържащи финастерид за кожна употреба, остава благоприятно, и препоръчва запазване на разрешенията за употреба.