

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Finasterid a dutasterid patří do třídy inhibitorů 5-alfa-reduktázy (5-ARI). Inhibitory 5-ARI blokuje enzym 5-alfa-reduktázu, čímž omezují přeměnu testosteronu na jeho aktivní formu, dihydrotestosteron (DHT). DHT hraje důležitou úlohu u několika onemocnění nebo chorob, včetně mužské androgenetické alopecie (MAA) a benigního zbytnění prostaty (BPH).

Tableta finasteridu o síle 1 mg byla v Evropské unii (EU) registrována v roce 1998 a je k dispozici pro perorální podání k léčbě mužů ve věku od 18 do 41 let s vypadáváním vlasů v časném stadiu (známém také jako mužská androgenetická alopecie). Od roku 2020 je finasterid rovněž registrován pro topické použití, konkrétně pro kožní podání jako roztok kožního spreje o síle 2,275 mg/ml se stejnou indikací. Pro účely těchto vědeckých závěrů se pojmy „topické použití“ a „kožní podání“ používají zaměnitelně. Kromě toho je finasterid od roku 1992 registrován v síle 5 mg k perorálnímu podání v rámci symptomatické léčby BPH a k prevenci urologických příhod. Finasterid 5 mg pro perorální podání je rovněž registrován v kombinaci se sildenafilem, což je inhibitor fosfodiesterázy 5, nebo tamsulosinem, což je alfa blokátor, a to ve stejných indikacích.

V EU byla v roce 2001 registrována tobolka s obsahem dutasteridu 0,5 mg k perorálnímu podání a je indikována k léčbě symptomatického BPH ke zmírnění příznaků a snížení rizika akutní retence moči a potenciální potřeby chirurgického zákroku. Dutasterid je rovněž registrován v kombinaci s tamsulosinem pro stejnou indikaci.

Na základě údajů posouzených v rámci tohoto postupu se kumulativní expozice pacientů na celém světě odhaduje na 270 756 672,5 pacientoroků v případě léčivých přípravků obsahujících finasterid používaných jako monoterapie a na 82 197 163,81 pacientoroků v případě léčivých přípravků obsahujících dutasterid používaných jako monoterapie. Na základě údajů jednotného hodnocení z nejnovější pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUSA) pro finasterid (DLP: 31. srpna 2023) se odhaduje, že kumulativní expozice pacientů u léčivých přípravků obsahujících finasterid 5 mg pro perorální podání je třikrát vyšší než u léčivých přípravků obsahujících finasterid 1 mg pro perorální podání.

U léčivých přípravků obsahujících finasterid bylo riziko psychiatrických poruch již známo, v roce 2024 byl nicméně uzavřen postup změn v rámci postupu dělby práce (SE/H/xxx/WS/728) týkající se zařazení sebevražedných myšlenek jako nežádoucího účinku v informacích o přípravku pro původní léčivé přípravky obsahující finasterid 1 mg (Propesia) a finasterid 5 mg (Proscar) pro perorální podání, a to s frekvencí „není známo“.

Ve Francii jsou od roku 2019 prováděna opatření pro minimalizaci rizik souvisejících s riziky psychiatrických a sexuálních poruch spojených s finasteridem 1 mg pro perorální podání (včetně varování na vnějším obalu, informačního listu pro pacienty, zvláštního oddílu na internetových stránkách vnitrostátní agentury a informací pro lékaře zasílaných přímo e-mailem). Na vnitrostátní úrovni jsou však stále hlášeny případy psychiatrických poruch, včetně sebevražedných myšlenek a sexuální dysfunkce. Francie proto považovala za nezbytné přehodnotit všechny dostupné údaje o sebevražedných myšlenkách a sebevraždách souvisejících s léčivými přípravky obsahujícími finasterid 1 mg pro perorální podání a jejich dopadu na poměr přínosů a rizik těchto léčivých přípravků. Francie se rovněž domnívala, že rozsah přezkumu by měl zahrnovat léčivé přípravky obsahující finasterid 5 mg, jakož i přípravky obsahující dutasterid, a to s ohledem na mechanismus účinku společný pro třídu 5-ARI.

Dne 13. září 2024 zahájila Francie (ANSM) na základě farmakovigilančních údajů postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádala výbor PRAC, aby posoudil dopad výše uvedených obav na poměr přínosů a rizik finasteridu a dutasteridu a vydal doporučení, zda by příslušné registrace měly být zachovány, změněny, pozastaveny nebo zrušeny.

Výbor PRAC přijal dne 8. května 2025 doporučení, jež bylo poté v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES posouzeno skupinou CMDh.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Výbor PRAC zvážil všechny dostupné údaje týkající se obav o bezpečnost v souvislosti se sebevražednými myšlenkami a chováním spojeným s používáním léčivých přípravků obsahujících finasterid a dutasterid. Tyto údaje zahrnovaly odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci v písemné formě, údaje z klinických hodnocení, ze spontánních hlášení a z literatury, neklinické údaje, jakož i intervence třetích stran.

Finasterid i dutasterid patří do třídy inhibitorů 5-ARI. Obě tyto látky tak inhibují 5-alfa-reduktázu typu II (5-AR), která omezuje přeměnu testosteronu na DHT. V rámci přezkumu bylo rovněž konstatováno, že inhibitory 5-ARI mohou hrát roli v neuropsychiatrických nežádoucích účincích, a to tím, že mění neuroaktivní steroidy a jejich metabolity. Neuropsychiatrické účinky inhibitorů 5-ARI však dosud nebyly plně charakterizovány.

Neklinické údaje přezkoumané v rámci tohoto postupu neumožnily vyvodit závěry. Zjištění ze studií nejsou konzistentní a vzhledem k vysokým použitým dávkám (vyšším než je doporučená maximální denní dávka u lidí) a jiným než perorálním podáním zůstává klinický význam a přeložitelnost těchto výsledků u lidí omezený a nejistý.

Účinnost léčivých přípravků obsahujících finasterid a dutasterid ve schválených indikacích je považována za dobře zavedenou a v rámci tohoto postupu nebyla zpochybněna. Účinnost byla v minulosti prokázána ve více studiích a během tohoto přezkoumání nebyly o účinnosti zjištěny žádné nové údaje.

Na základě následujících údajů o bezpečnosti byly pro každou látku a cestu podání vyvozeny závěry, které pro každou lékovou formu vedly k celkovému vyhodnocení přínosů a rizik.

Léčivé přípravky obsahující finasterid 1 mg k perorálnímu podání

Na základě přezkoumání údajů o bezpečnosti nebyly v klinických studiích s finasteridem 1 mg pro perorální podání hlášeny žádné nežádoucí účinky související se sebevraždou.

Ze 739 případů identifikovaných v databázi EudraVigilance (EV) u finasteridu i dutasteridu bylo v rámci analýzy této databáze identifikováno 313 jedinečných případů týkajících se finasteridu v perorální formě (buď o síle 1 mg, 5 mg, nebo v síle, která nebyla specifikována). 15 z nich bylo vyhodnoceno jako pravděpodobně související, přičemž 14 z těchto případů bylo hlášeno u finasteridu o síle 1 mg, včetně jednoho fatálního případu. V 11 případech týkajících se finasteridu 1 mg byla zjištěna pozitivní dechallenge. Kromě toho bylo jako potenciálně související posouzeno 298 případů týkajících se finasteridu v perorální formě (buď o síle 1 mg, 5 mg, nebo v síle, která nebyla specifikována), včetně 248 z těchto případů, které hlásily použití finasteridu 1 mg. Tato zjištění jsou považována za podporující příčinnou souvislost mezi finasteridem v perorální formě a sebevražednými myšlenkami. Výbor PRAC proto potvrdil příčinnou souvislost mezi finasteridem v perorální formě a sebevražednými myšlenkami, přičemž sebevražedné myšlenky by měly být v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující finasterid 1 mg pro perorální podání označeny jako nežádoucí účinek léčivého přípravku s frekvencí „není známo“. Výbor PRAC konstatoval, že informace o přípravku pro léčivé přípravky obsahující finasterid 1 mg pro perorální podání již obsahují upozornění na změny nálady, včetně sebevražedných myšlenek.

Z literatury vyplývá, že v souvislosti s finasteridem 1 mg studie naznačují zvýšené riziko sebevraždy. Vzhledem ke značným omezením však není možné vyvodit konečné závěry.

Z hlediska rizikových faktorů, které by mohly zvýšit riziko vzniku sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování, nebylo v rámci přezkumu vědecké literatury možné vyvodit žádné konečné závěry. Na základě dostupných údajů z literatury o MAA i z analýzy databáze EudraVigilance však zjištění naznačují, že sexuální dysfunkce může u některých pacientů s indikací MAA léčených finasteridem přispívat k sebevražedným myšlenkám. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že tyto informace by u těchto léčivých přípravků měly být zohledněny v informacích o přípravku.

Výbor PRAC konstatoval, že většina případů sebevražedných myšlenek byla hlášena po léčbě MAA finasteridem, a to navzdory výrazně větší expozici z léčby BPH. Za účelem zvýšení informovanosti pacientů doporučil výbor PRAC, aby byla uvnitř balení zavedena karta pacienta, která by pacienty informovala o rizicích změn nálady včetně sebevražedných myšlenek (která se již odrážejí v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující finasterid 1 mg pro perorální podání) a o sexuální dysfunkci, která by mohla přispět k těmto reakcím, a poskytla pokyny o vhodném postupu v případě, že by k nim došlo.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících finasterid 1 mg pro perorální podání zůstává příznivý za předpokladu provedení schválených změn v informacích o přípravku a přijetí opatření k minimalizaci rizik, jak je popsáno výše.

Léčivé přípravky obsahující finasterid 5 mg k perorálnímu podání

Na základě přezkoumání údajů o bezpečnosti nebyly v klinických studiích s finasteridem 5 mg hlášeny žádné nežádoucí účinky související se sebevraždou.

Z analýzy případů v databázi EudraVigilance bylo 15 jedinečných případů týkajících se finasteridu v perorální formě vyhodnoceno jako pravděpodobně související, včetně jednoho případu hlášeného s finasteridem 5 mg. U finasteridu 5 mg v případě BPH byl identifikován jeden pravděpodobný případ hlášené dechallenge. Z 298 případů týkajících se finasteridu v perorální formě (buď o síle 1 mg, 5 mg, nebo v síle, která nebyla specifikována), které byly vyhodnoceny jako pravděpodobně související, hlásilo 15 případů použití finasteridu 5 mg. Tato zjištění podporují příčinnou souvislost mezi finasteridem v perorální formě a sebevražednými myšlenkami. Výbor PRAC proto potvrdil příčinnou souvislost mezi finasteridem v perorální formě a sebevražednými myšlenkami, přičemž sebevražedné myšlenky by měly být v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující finasterid 5 mg pro perorální podání označeny jako nežádoucí účinek léčivého přípravku s frekvencí „není známo“. Výbor PRAC konstatoval, že informace o přípravku pro léčivé přípravky obsahující finasterid 5 mg pro perorální podání již obsahují upozornění na změny nálady, včetně sebevražedných myšlenek.

Studie související s BPH nezjistily v literatuře v souvislosti s finasteridem 5 mg zvýšené riziko sebevražd, s výjimkou jedné studie, která zahrnovala uživatele finasteridu pro MAA i BPH a uváděla riziko sebevraždy v souhrnných mírách. Omezené údaje ze studií o riziku sebevražd však neumožnily vyvodit jakékoli závěry o síle důkazů. Nižší riziko sebevražedných myšlenek pozorované u pacientů užívajících finasterid o síle 5 mg ve srovnání s pacienty užívajícími finasterid o síle 1 mg zůstává na základě přezkoumané literatury nevysvětleno.

Pro finasterid 5 mg s fixní kombinací dávek s tadalafillem nebo tamsulosinem pro perorální podání nebyly zjištěny žádné konkrétní důkazy. Vzhledem k tomu, že tyto fixní kombinace dávek jsou registrovány pro stejnou indikaci jako finasterid jednosložkový o síle 5 mg, měly by se řídit stejnými doporučeními.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících finasterid 5 mg pro perorální podání zůstává příznivý za předpokladu provedení schválených změn v informacích o přípravku, jak je popsáno výše.

Léčivé přípravky obsahující dutasterid k perorálnímu podání

Zatímco v klinických studiích s dutasteridem samotným a dutasteridem s fixní kombinací dávek s tamsulosinem byly hlášeny nežádoucí účinky související se sebevraždou, ve srovnání s placebem nebo jinými srovnávacími léčebnými rameny nebyla v účincích souvisejících se sebevraždou zjištěna žádná nerovnováha.

Ze 739 případů identifikovaných v analýze databáze EudraVigilance u finasteridu a u dutasteridu byl hlášen pouze jeden případ s dutasteridem a byl vyhodnocen jako pravděpodobně související. Kromě toho bylo posouzeno 12 případů, které mohly souviset s dutasteridem, z nichž jeden se týkal použití dutasteridu i finasteridu.

Pokud jde o literaturu, nebyly zjištěny žádné údaje, které by naznačovaly zvýšené riziko sebevražd spojené s dutasteridem.

Na základě údajů přezkoumaných v rámci postupu výbor PRAC neidentifikoval dostatečné důkazy o spojení sebevraždných myšlenek s léčivými přípravky obsahujícími dutasterid. Na základě společného mechanismu působení léčiv patřících do třídy inhibitorů 5-ARI však výbor PRAC souhlasil s tím, že v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující dutasterid by jako preventivní opatření mělo být uvedeno upozornění týkající se možného rizika změn nálady, včetně depresivní nálady, deprese a méně častěji sebevraždných myšlenek.

Nebyly shromážděny žádné konkrétní důkazy pro dutasterid s fixní kombinací dávek s tamsulosinem pro perorální podání. Vzhledem k tomu, že tyto léčivé přípravky jsou registrovány pro stejnou indikaci jako dutasterid jednosložkový, měly by se řídit stejnými doporučeními.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících dutasterid pro perorální podání zůstává příznivý za předpokladu provedení schválených změn v informacích o přípravku, jak je popsáno výše.

Léčivé přípravky obsahující finasterid pro kožní použití

Nebyly zjištěny žádné relevantní údaje z literatury týkající se rizika sebevraždných myšlenek a chování v souvislosti s topickým použitím finasteridu.

Kromě toho nebyly v analýze databáze EudraVigilance zjištěny žádné možné nebo pravděpodobné případy spojené s finasteridem pro topické použití v monoterapii (tj. bez použití finasteridu pro perorální podání jako zavádějící látky) a v klinických studiích i v neklinických studiích nebyly hlášeny žádné nežádoucí účinky související se sebevraždou.

Údaje z literatury prokázaly nižší systémovou expozici ve srovnání s finasteridem pro perorální podání, ačkoli plně nevylučují riziko systémových nežádoucích účinků léčivých přípravků. Výbor PRAC konstatoval, že informace o přípravku pro léčivé přípravky obsahující finasterid pro kožní použití již obsahují varování týkající se změn nálady ve spojení s finasteridem 1 mg pro perorální podání, včetně sebevraždných myšlenek, jakož i možnosti systémové expozice finasteridem pro topické použití. Vzhledem k nedostatečným důkazům pro potvrzení příčinné souvislosti mezi topickým finasteridem a rizikem sebevraždných myšlenek a ke stávajícímu varování v informacích o přípravku, které se týká rizik změn nálady spojených s používáním finasteridu v perorální formě, výbor PRAC souhlasil s tím, že aktualizace informací o přípravku pro finasterid pro kožní použití není považována za nezbytnou.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících finasterid pro kožní použití zůstává příznivý a že na základě údajů posouzených v rámci postupu není odůvodněná žádná změna informací o přípravku.

Všechny léčivé přípravky obsahující finasterid a dutasterid

Společně s plánem komunikace byl rovněž schválen informační dopis pro zdravotnické pracovníky (DHPC), a to s cílem informovat příslušné zdravotnické pracovníky o nových opatřeních k minimalizaci rizika sebevražděných myšlenek u léčivých přípravků obsahujících finasterid a dutasterid.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil přezkoumání podle článku 31 směrnice 2001/83/ES na základě farmakovigilančních údajů týkajících se léčivých přípravků obsahujících finasterid a dutasterid.
- Výbor PRAC přezkoumal dostupné údaje týkající se sebevražděných myšlenek a chování v souvislosti s používáním léčivých přípravků obsahujících finasterid a dutasterid. Tyto údaje zahrnovaly odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci v písemné formě, údaje z klinických hodnocení, ze spontánních hlášení a z literatury, neklinické údaje, jakož i intervence třetích stran.
- Na základě vyhodnocených případů sebevražděných myšlenek nebo sebevražděného chování hlášených v souvislosti s finasteridem v perorální formě výbor PRAC potvrdil příčinnou souvislost mezi finasteridem v perorální formě a sebevražděnými myšlenkami. Sebevražděné myšlenky by proto měly být zohledněny jako nežádoucí účinek léčivého přípravku v informacích o přípravku pro všechny léčivé přípravky obsahující finasterid 1 mg nebo finasterid 5 mg pro perorální podání.
- Výbor PRAC konstatoval, že informace o přípravku pro všechny léčivé přípravky obsahující finasterid 1 mg nebo finasterid 5 mg pro perorální podání již obsahují upozornění na změny nálady, včetně sebevražděných myšlenek.
- Výbor PRAC dospěl k závěru, že sexuální dysfunkce (již známý nežádoucí účinek finasteridu) může u některých pacientů léčených finasteridem 1 mg pro perorální podání potenciálně přispět k sebevražděným myšlenkám, a doporučil, aby to pro tyto léčivé přípravky bylo zohledněno v informacích o přípravku.
- Výbor PRAC neidentifikoval dostatečné důkazy o spojení sebevražděných myšlenek s léčivými přípravky obsahujícími dutasterid. Na základě společného mechanismu působení léčiv patřících do třídy inhibitorů 5-alfa-reduktázy však výbor PRAC souhlasil s tím, že v informacích o přípravku pro léčivé přípravky obsahující dutasterid pro perorální podání by jako preventivní opatření mělo být zohledněno upozornění týkající se možného rizika změn nálady, včetně depresivní nálady, deprese a méně častěji sebevražděných myšlenek.
- Výbor PRAC konstatoval, že většina případů sebevražděných myšlenek byla hlášena po léčbě androgenetické alopecie finasteridem, a to navzdory výrazně větší expozici z léčby benigního zbytnění prostaty. Výbor PRAC proto doporučil, aby byla vytvořena karta pacienta pro léčivé přípravky obsahující finasterid 1 mg pro perorální podání, která by měla být součástí balení a která by pacienty informovala o rizicích změn nálady a sexuální dysfunkce, jež by mohly k těmto reakcím přispět, a poskytla pokyny o vhodném postupu v případě, že by k nim došlo. Toto dodatečné opatření k minimalizaci rizik by mělo být zohledněno v plánu řízení rizik.
- Výbor PRAC neidentifikoval dostatečné důkazy o spojení sebevražděných myšlenek s léčivými přípravky obsahujícími finasterid pro kožní použití, které by vyžadovaly aktualizaci stávajícího varování o změnách nálady.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících finasterid 1 mg, finasterid 5 mg nebo dutasterid pro perorální podání zůstává příznivý za předpokladu provedení schválených změn v informacích o přípravku a případně přijetí opatření k minimalizaci rizik.

Výbor proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující finasterid 1 mg, finasterid 5 mg nebo dutasterid pro perorální podání.

Výbor se rovněž domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících finasterid pro kožní podání zůstává příznivý, a doporučuje rozhodnutí o registraci zachovat.

Stanovisko skupiny CMDh

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC skupina CMDh souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Celkové shrnutí

Skupina CMDh se proto domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících finasterid 1 mg, finasterid 5 mg nebo dutasterid pro perorální podání zůstává příznivý s výhradou změn informací o přípravku, opatření k minimalizaci rizik a případně podmínek. Skupina CMDh proto doporučuje změnu podmínek rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující finasterid 1 mg, finasterid 5 mg nebo dutasterid pro perorální podání.

Skupina CMDh se rovněž domnívá, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících finasterid pro kožní podání zůstává příznivý, a doporučuje rozhodnutí o registraci zachovat.