

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Finasterid og dutasterid tilhører gruppen af 5-alfa-reduktasehæmmere (5-ARI). 5-ARI hæmmer enzymet 5-alfa-reduktase og reducerer dermed omdannelsen af testosteron til dets aktive form, dihydrotestosteron (DHT). DHT spiller en vigtig rolle i flere sygdomme og tilstande, herunder mandlig androgen alopeci (MAA) og benign prostatahyperplasi (BPH).

Finasterid 1 mg tablet blev godkendt i Den Europæiske Union (EU) i 1998 og er tilgængelig til oral anvendelse til behandling af mænd i alderen 18-41 år med mandligt hårtab i et tidligt stadie (også kendt som MAA). Siden 2020 er finasterid også godkendt til topisk brug, specifikt til kutan anvendelse som kutanspray, opløsning, i styrken 2 275 mg/ml til samme indikation. I forbindelse med disse videnskabelige konklusioner anvendes begreberne "topisk brug" og "kutan anvendelse" synonymt. Derudover er finasterid godkendt i styrken 5 mg til oral anvendelse til symptomatisk behandling af BPH og til forebyggelse af urologiske hændelser siden 1992. Finasterid 5 mg til oral anvendelse er desuden godkendt i kombination med sildenafil, en fosfodiesterase-5-hæmmer, eller tamsulosin, en alfablokker, til samme indikationer.

I EU blev dutasterid 0,5 mg kapsel godkendt i 2001 til oral anvendelse og er indiceret til behandling af symptomatisk BPH for at lindre symptomer og mindske risikoen for akut urinretention samt det potentielle behov for kirurgi. Dutasterid er også godkendt i kombination med tamsulosin til samme indikation.

På baggrund af de data, der er vurderet i proceduren, anslås den kumulative patienteksponering på verdensplan til 270 756 672,5 patientår for lægemidler indeholdende finasterid anvendt som monoterapi og til 82 197 163,81 patientår for lægemidler indeholdende dutasterid anvendt som monoterapi. Ifølge data fra den seneste enkeltstående procedure for vurdering af periodiske, opdaterede sikkerhedsberetninger (PSUSA-procedure) for finasterid (dataafgrænsningsdato: 31. august 2023) anslås den kumulative patienteksponering for lægemidler indeholdende finasterid 5 mg til oral anvendelse at være tre gange højere end for lægemidler indeholdende finasterid 1 mg til oral anvendelse.

Selv om risikoen for psykiatriske lidelser allerede var kendt for lægemidler indeholdende finasterid, blev der i 2024 afsluttet en fælles ændringsprocedure (SE/H/xxxx/WS/728), hvor det blev besluttet at tilføje selvmordstanker som en bivirkning i produktinformationen for de oprindelige lægemidler indeholdende finasterid 1 mg (Propecia) og finasterid 5 mg (Proscar) til oral anvendelse med hyppigheden "ikke kendt".

I Frankrig er der siden 2019 blevet iværksat risikominimeringsforanstaltninger vedrørende risikoen for psykiatriske og seksuelle forstyrrelser i forbindelse med finasterid 1 mg til oral anvendelse (herunder en advarsel på den ydre emballage, et patientinformationsark, et særligt afsnit på den nationale lægemiddelstyrelses websted samt direkte information til læger pr. e-mail). Ikke desto mindre indberettes der fortsat tilfælde af psykiatriske lidelser, herunder selvmordstanker og seksuel dysfunktion, på nationalt plan. Frankrig fandt det derfor nødvendigt at revurdere alle tilgængelige data om selvmordstanker og selvmord i relation til lægemidler indeholdende finasterid 1 mg til oral anvendelse og deres indvirkning på disse lægemidlers benefit/risk-forhold. Frankrig fandt også, at gennemgangen burde omfatte lægemidler indeholdende finasterid 5 mg samt lægemidler indeholdende dutasterid, i betragtning af den fælles virkningsmekanisme for klassen 5-ARI.

Den 13. september 2024 indledte Frankrig (ANSM) en procedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF på grundlag af lægemiddelovervågningsdata og anmodede PRAC om at vurdere betydningen af ovennævnte betænkeligheder for benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende finasterid og dutasterid og om at fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de relevante markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

PRAC vedtog en anbefaling den 8. maj 2025, der efterfølgende blev vurderet af CMDh i overensstemmelse med artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

PRAC vurderede alle tilgængelige data vedrørende de sikkerhedsmæssige betænkeligheder omkring selvmordstanker og -adfærd i forbindelse med lægemidler indeholdende finasterid og dutasterid. Dette omfattede de skriftlige svar fra indehaverne af markedsføringstilladelse, data fra kliniske forsøg, fra spontane indberetninger og fra den videnskabelige litteratur, ikke-kliniske data samt indlæg fra tredjeparter.

Finasterid og dutasterid tilhører begge klassen 5-ARI. Som sådan hæmmer begge enzymet 5-alfa-reduktase type II (5-AR), hvilket reducerer omdannelsen af testosteron til DHT. Gennemgangen bemærkede desuden, at 5-ARI muligvis spiller en rolle i neuropsykiatriske bivirkninger ved at påvirke neuroaktive steroider og deres metabolitter. De neuropsykiatriske virkninger af 5-ARI er dog endnu ikke fuldt karakteriserede.

De ikke-kliniske data, der blev vurderet som led i denne procedure, gav ikke grundlag for at drage konklusioner. Resultaterne på tværs af studier er inkonsekvente, og i betragtning af de høje doser, der blev anvendt (højere end den anbefalede maksimale daglige dosis hos mennesker) og de ikke-orale administrationsveje, er den kliniske relevans og overførbare af disse resultater til mennesker begrænset og usikker.

Effekten af lægemidler, der indeholder finasterid og dutasterid, til de godkendte indikationer anses for veletableret og blev ikke draget i tvivl i denne procedure. Effekten er tidligere påvist i flere studier, og der blev ikke identificeret nye effektdata under denne gennemgang.

På grundlag af de følgende sikkerhedsdata blev der draget konklusioner for hvert stof og for hver administrationsvej, hvilket førte til en samlet vurdering af benefit/risk-forholdet for hver formulering.

Lægemidler indeholdende finasterid 1 mg til oral anvendelse

På baggrund af gennemgangen af sikkerhedsdataene blev der ikke rapporteret om nogen selvmordsrelaterede bivirkninger i de kliniske forsøg med finasterid 1 mg til oral anvendelse.

Ud af de 739 tilfælde, der blev identificeret i EudraVigilance (EV) for både finasterid og dutasterid, identificerede EV-analysen 313 unikke tilfælde vedrørende oral anvendelse af finasterid (enten 1 mg, 5 mg eller uden angivelse af styrke). 15 af dem blev vurderet som sandsynligvis relaterede, og 14 af disse tilfælde blev indberettet for finasterid 1 mg, herunder ét tilfælde med dødeligt udfald. Positiv dechallenge blev fundet i 11 tilfælde med finasterid 1 mg. Desuden blev 298 sager vedrørende oral anvendelse af finasterid (enten 1 mg, 5 mg eller uden angivelse af styrke) vurderet som muligvis relaterede, herunder 248 tilfælde, hvor brugen af finasterid 1 mg blev rapporteret. Disse fund vurderes at understøtte en årsagssammenhæng mellem oral finasterid og selvmordstanker. PRAC bekræftede derfor en årsagssammenhæng mellem oral finasterid og selvmordstanker, og sidstnævnte bør angives som en bivirkning i produktinformationen for lægemidler med finasterid 1 mg til oral anvendelse med hyppigheden "ikke kendt". PRAC bemærkede, at produktinformationen for lægemidler indeholdende finasterid 1 mg til oral anvendelse allerede indeholder en advarsel om humørsvingninger, herunder selvmordstanker.

I den videnskabelige litteratur har studier antydnet en øget risiko for selvmord i forbindelse med brugen af finasterid 1 mg. Betydelige metodologiske begrænsninger forhindrede dog, at der kunne drages endelige konklusioner.

Hvad angår risikofaktorer, der potentielt kan øge risikoen for udvikling af selvmordstanker og -adfærd, gav gennemgangen af den videnskabelige litteratur ikke grundlag for entydige konklusioner. Dog antydede de tilgængelige litteratordata om MAA sammenholdt med EV-analysens data, at seksuel dysfunktion kan spille en medvirkende rolle i forekomsten af selvmordstanker hos visse patienter behandlet med finasterid for MAA-indikationen. På den baggrund konkluderede PRAC, at denne oplysning bør indgå i produktinformationen for disse lægemidler.

PRAC bemærkede, at langt de fleste tilfælde af selvmordstanker blev rapporteret i forbindelse med behandling af MAA med finasterid, selv om eksponeringen ved behandling for BPH er væsentligt større. For at øge patienternes opmærksomhed anbefalede PRAC indførelse af et patientkort, der skal medfølge i pakningen og informere patienterne om risikoen for humørsvingninger, herunder selvmordstanker (som allerede er nævnt i produktinformationen for lægemidler indeholdende finasterid 1 mg til oral anvendelse), samt for seksuel dysfunktion, der kan bidrage til disse bivirkninger, og give anvisninger på, hvordan man bør forholde sig, hvis sådanne bivirkninger forekommer.

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende finasterid 1 mg til oral anvendelse fortsat er positivt, forudsat at de vedtagne ændringer i produktinformationen og risikominimeringsforanstaltningerne gennemføres, som beskrevet ovenfor.

Lægemidler indeholdende finasterid 5 mg til oral anvendelse

På baggrund af gennemgangen af sikkerhedsdata blev der ikke rapporteret om selvmordsrelaterede bivirkninger i kliniske forsøg med finasterid 5 mg.

Ved EV-analysen blev 15 unikke tilfælde med oral finasterid vurderet som sandsynligvis relaterede, herunder ét tilfælde rapporteret med finasterid 5 mg. Ét sandsynligt tilfælde med angivelse af dechallenge blev identificeret for finasterid 5 mg anvendt til behandling af BPH. Ud af de 298 tilfælde med oral finasterid (enten 1 mg, 5 mg eller uden angivelse af styrke) vurderet som muligvis relaterede blev der i 15 tilfælde rapporteret om anvendelse af finasterid 5 mg. Disse fund vurderes at understøtte en årsagssammenhæng mellem oral finasterid og selvmordstanker. PRAC bekræftede derfor en årsagssammenhæng mellem oral finasterid og selvmordstanker, og sidstnævnte bør angives som en bivirkning i produktinformationen for lægemidler med finasterid 5 mg til oral anvendelse med hyppigheden "ikke kendt". PRAC bemærkede, at produktinformationen for lægemidler indeholdende finasterid 5 mg til oral anvendelse allerede indeholder en advarsel om humørsvingninger, herunder selvmordstanker.

I den videnskabelige litteratur blev der i studier vedrørende BPH ikke fundet en øget risiko for selvmord med finasterid 5 mg, bortset fra ét studie blandt brugere af finasterid til både MAA og BPH, hvor der på grundlag af samlede data blev rapporteret om en selvmordsrisiko. De begrænsede studiedata om selvmordsrisiko forhindrede dog, at der kunne drages nogen konklusioner om evidensens styrke. Den lavere risiko for selvmordstanker, som er observeret hos patienter, der får finasterid 5 mg, sammenlignet med dem, der får finasterid 1 mg, er stadig ikke forklaret på grundlag af den gennemgængende videnskabelige litteratur.

Der blev ikke identificeret specifik dokumentation for finasterid 5 mg i fast kombination med tadalafil eller tamsulosin til oral anvendelse. Da disse faste kombinationer er godkendt til samme indikation som finasterid 5 mg som monokomponent, bør de følge de samme anbefalinger.

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende finasterid 5 mg til oral anvendelse fortsat er positivt, forudsat at de vedtagne ændringer i produktinformationen gennemføres, som beskrevet ovenfor.

Lægemidler indeholdende dutasterid til oral anvendelse

Selvmondsrelaterede bivirkninger blev rapporteret i kliniske forsøg med dutasterid og dutasterid i fast kombination med tamsulosin, men der blev ikke konstateret nogen skævvridning i forekomsten af sådanne bivirkninger sammenlignet med placebo eller andre behandlingsarme med aktive sammenligningspræparater.

Af de 739 identificerede tilfælde i EV-analysen for både finasterid og dutasterid blev kun ét tilfælde rapporteret med dutasterid og vurderet som sandsynligvis relateret. Derudover blev 12 tilfælde vurderet som muligvis relateret til dutasterid, hvoraf ét tilfælde involverede samtidig brug af dutasterid og finasterid.

I den videnskabelige litteratur blev der ikke identificeret data, der indikerer en øget risiko for selvmord forbundet med dutasterid.

På baggrund af de data, der blev vurderet i proceduren, fandt PRAC ikke tilstrækkelig evidens til at påvise en sammenhæng mellem selvmordstanker og lægemidler indeholdende dutasterid. På grundlag af den fælles virkningsmekanisme for lægemidler, der tilhører 5-ARI-klassen, vedtog PRAC imidlertid, at der som forsigtighedsforanstaltning bør tilføjes en advarsel i produktinformationen for lægemidler indeholdende dutasterid vedrørende en potentiel risiko for humørsvingninger, herunder nedtrykhed, depression og, mindre hyppigt, selvmordstanker.

Der blev ikke indsamlet specifik evidens for dutasterid i fast kombination med tamsulosin til oral anvendelse. Da disse lægemidler er godkendt til samme indikation som dutasterid som monokomponent, bør de følge de samme anbefalinger.

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende dutasterid til oral anvendelse fortsat er positivt, forudsat at de vedtagne ændringer i produktinformationen gennemføres, som beskrevet ovenfor.

Lægemidler indeholdende finasterid til kutan anvendelse

Der er ikke identificeret relevante litteratordata vedrørende risikoen for selvmordstanker og -adfærd i forbindelse med finasterid til topisk brug.

Derudover blev der i EV-analysen ikke identificeret nogen mulige eller sandsynlige tilfælde med forbindelse til monoterapi med finasterid til topisk brug (dvs. uden samtidig anvendelse af finasterid til oral brug som confounder), og der blev ikke rapporteret om selvmondsrelaterede bivirkninger i kliniske forsøg og ikke-kliniske studier.

Data fra den videnskabelige litteratur viste en lavere systemisk eksponering sammenlignet med finasterid til oral anvendelse, om end dette ikke fuldstændig udelukker risikoen for systemiske bivirkninger. PRAC bemærkede, at produktinformationen for lægemidler indeholdende finasterid til kutan anvendelse allerede indeholder en advarsel om humørsvingninger i forbindelse med finasterid 1 mg til oral anvendelse, herunder selvmordstanker, samt muligheden for systemisk eksponering i forbindelse med finasterid til topisk brug. I lyset af de utilstrækkelige beviser til at bekræfte en årsagssammenhæng mellem finasterid til topisk brug og risikoen for selvmordstanker, samt den eksisterende advarsel i produktinformationen om humørsvingninger i forbindelse med finasterid til oral anvendelse, vedtog PRAC, at en opdatering af produktinformationen for finasterid til kutan anvendelse ikke er nødvendig.

PRAC konkluderede, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende finasterid til kutan anvendelse fortsat er positivt, og at der ikke er behov for ændringer i produktinformationen på grundlag af de data, der er vurderet i proceduren.

Alle lægemidler indeholdende finasterid og dutasterid

Der blev også vedtaget et direkte brev til sundhedspersoner (DHPC) samt en kommunikationsplan med henblik på at informere relevante sundhedspersoner om de nye foranstaltninger til at minimere risikoen for selvmordstanker i forbindelse med lægemidler indeholdende finasterid og dutasterid.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC vurderede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF på grundlag af lægemiddelovervågningsdata om lægemidler indeholdende finasterid og dutasterid.
- PRAC gennemgik de tilgængelige data vedrørende selvmordstanker og -adfærd forbundet med disse lægemidler. Dette omfattede de skriftlige svar fra indehaverne af markedsføringstilladelse, data fra kliniske forsøg, fra spontane indberetninger og fra den videnskabelige litteratur, ikke-kliniske data samt indlæg fra tredjeparter.
- På grundlag af de vurderede tilfælde af selvmordstanker eller selvmordsadfærd rapporteret i forbindelse med finasterid til oral anvendelse bekræftede PRAC en årsagssammenhæng mellem finasterid til oral anvendelse og selvmordstanker. Derfor bør selvmordstanker anføres som en bivirkning i produktinformationen for alle lægemidler indeholdende finasterid 1 mg eller finasterid 5 mg til oral anvendelse.
- PRAC bemærkede, at produktinformationen for alle lægemidler indeholdende finasterid 1 mg eller finasterid 5 mg til oral anvendelse allerede indeholder en advarsel om humørsvingninger, herunder selvmordstanker.
- PRAC konkluderede, at seksuel dysfunktion (en kendt bivirkning ved finasterid) kan spille en medvirkende rolle i udviklingen af selvmordstanker hos nogle patienter i behandling med finasterid 1 mg til oral anvendelse, og anbefalede, at dette afspejles i produktinformationen for disse lægemidler.
- PRAC fandt ikke tilstrækkelig dokumentation for en sammenhæng mellem selvmordstanker og brugen af lægemidler indeholdende dutasterid. På grundlag af den fælles virkningsmekanisme for lægemidler i klassen af 5-alpha-reduktasehæmmere vedtog PRAC dog, at en advarsel om en potentiel risiko for humørsvingninger, herunder nedtrykhed, depression og, i sjældnere tilfælde, selvmordstanker, bør indgå i produktinformationen for lægemidler indeholdende dutasterid til oral anvendelse som en forsigtighedsforanstaltning.
- PRAC bemærkede, at de fleste tilfælde af selvmordstanker blev rapporteret efter behandling med finasterid mod androgen alopeci, selv om eksponeringen i forbindelse med behandling af benign prostatahyperplasi var væsentligt større. Derfor anbefalede PRAC, at der for lægemidler indeholdende finasterid 1 mg til oral anvendelse indføres et patientkort i pakningen. Kortet skal informere patienterne om risikoen for humørsvingninger og seksuel dysfunktion, som kan bidrage til sådanne bivirkninger, samt give anvisninger på, hvordan de bør forholde sig, hvis sådanne bivirkninger forekommer. Denne yderligere risikominimeringsforanstaltning bør afspejles i en risikostyringsplan.
- PRAC fandt ikke tilstrækkelig dokumentation for en sammenhæng mellem selvmordstanker og lægemidler indeholdende finasterid til kutan anvendelse, som skulle foranledige en opdatering af den eksisterende advarsel om humørsvingninger.

I lyset af ovenstående vurderer udvalget, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende finasterid 1 mg, finasterid 5 mg eller dutasterid, til oral anvendelse, fortsat er positivt, forudsat at de

vedtagne ændringer i produktinformationen og risikominimeringsforanstaltningerne gennemføres, alt efter hvad der er relevant.

Udvalget anbefaler som følge heraf ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende finasterid 1 mg, finasterid 5 mg eller dutasterid, til oral anvendelse.

Udvalget vurderer desuden, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende finasterid til kutan anvendelse fortsat er positivt, og anbefaler opretholdelse af markedsføringstilladelserne.

CMDh's indstilling

CMDh har gennemgået PRAC's anbefaling og tilslutter sig PRAC's overordnede konklusioner og begrundelse for anbefalingen.

Samlet konklusion

På baggrund af ovenstående vurderer CMDh, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende finasterid 1 mg, finasterid 5 mg eller dutasterid, til oral anvendelse, fortsat er positivt, forudsat at de relevante ændringer i produktinformationen, risikominimeringsforanstaltningerne og betingelsen gennemføres, alt efter hvad der er relevant. CMDh anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende finasterid 1 mg, finasterid 5 mg eller dutasterid, til oral anvendelse.

CMD vurderer desuden, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende finasterid til kutan anvendelse fortsat er positivt, og anbefaler opretholdelse af markedsføringstilladelserne.