

II lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Finasteriid ja dutasteriid kuuluvad 5- α reduktaasi inhibiitorite (5-ARI) ravimirühma. 5-ARId blokeerivad 5- α reduktaasi ensüümi, vähendades testosterooni muundamist selle aktiivseks vormiks, dihidrotestosterooniks (DHT). DHT-l on oluline roll mitmes haiguses või seisundis, sealhulgas meeste androgeenses alopeetsias ja eesnäärme healoomulises hüperplaasias.

Finasteriidi 1 mg tablett sai Euroopa Liidus müügiloo 1998. aastal ja seda turustatakse suukaudseks kasutamiseks 18–41-aastastel meestel, kellel oli varases staadiumis esinev meeste iseloomulik juuksekadu. Alates 2020. aastast on finasteriid heaks kiidetud ka toopiliseks, eelkõige nahal kasutamiseks samal näidustusel nahapihustuslahusena tugevusega 2275 mg/ml. Siin teaduslikes järeldustes kasutatakse mõisteid „toopiline kasutamine“ ja „nahal kasutamine“ samatähenduslikena. Lisaks on finasteriidil alates 1992. aastast müügiluba annuses 5 mg suukaudseks kasutamiseks eesnäärme healoomulise hüperplaasia sümptomaatilises ravis ja uroloogiliste tüsistuste ennetamiseks. 5 mg finasteriidi suukaudne ravimvorm on samadel näidustustel heaks kiidetud ka kasutamiseks koos sildenafili, fosfodiesteraasi-5 inhibiitori või tamsulosiiniga, mis on α -blokaator.

Dutasteriidi 0,5 mg kapsel sai ELis 2001. aastal müügiloo suukaudseks kasutamiseks ning see on näidustatud sümptomaatilise eesnäärme healoomulise hüperplaasia raviks, et leevendada sümptomeid ning vähendada ägeda kusepeetuse riski ja võimaliku operatsiooni vajadust. Dutasteriid on samal näidustusel heaks kiidetud ka kombinatsioonis tamsulosiiniga.

Menetluses hinnatud andmete põhjal on patsientide kumulatiivne kokkupuude kogu maailmas hinnanguliselt 270 756 672,5 patsiendiaastat finasteriidi sisaldavate ravimite kasutamisel monoterapijana ja 82 197 163,81 patsiendiaastat dutasteriidi sisaldavate ravimite kasutamisel monoterapijana. Tuginedes viimase perioodilise ohutusaruande ühtse hindamise menetluse (PSUSA) andmetele finasteriidi kohta (andmete esitamise tähtpäev: 31. august 2023), on patsientide kumulatiivne kokkupuude 5 mg finasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimitega hinnanguliselt kolm korda suurem kui 1 mg finasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimitega.

Ehkki psühhiaatriliste häirete risk oli finasteriidi sisaldavate ravimitega seoses juba teada, lõppes 2024. aastal müügiloo muutmise tööjaotuse menetlus (SE/H/xxx/WS/728), milles tehti järeldus lisada 1 mg finasteriidi (Propecia) ja 5 mg finasteriidi (Proscar) sisaldavate suukaudsete originaalravimite ravimiteabesse kõrvalnähtuna enesetapumõtted esinemissagedusega „teadmata“.

Prantsusmaal on alates 2019. aastast rakendatud riskivähendusmeetmeid seoses 1 mg finasteriidi suukaudse ravimvormi psühhiaatriliste ja seksuaalhäirete riskidega (sealhulgas hoiatus välispakendil, patsiendi teabeleht, erijaotis riikliku ravimameti veebisaidil ja e-kiri arstidele). Siiski on psühhiaatriliste häirete, sealhulgas enesetapumõtete ja seksuaalhäirete juhtudest riiklikul tasandil jätkuvalt teatatud. Seetõttu pidas Prantsusmaa vajalikuks uuesti hinnata kõiki kättesaadavaid andmeid seoses enesetapumõtete ja enesetappudega 1 mg finasteriidi sisaldavate suukaudse ravimite kasutamisel ning nende mõju nende ravimite kasulikkuse ja riski suhtele. Prantsusmaa leidis ka, et läbivaatamine peaks hõlmama 5 mg finasteriidi sisaldavaid ravimeid ja dutasteriidi sisaldavaid ravimeid, pidades silmas 5-ARI ravimirühma ühist toimetehhanismi.

13. septembril 2024 algatas Prantsusmaa (ANSM) ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase menetluse ning palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata eespool nimetatud probleemide mõju finasteriidi ja dutasteriidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhtele ning anda soovitus, kas asjaomased müügiload tuleks säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 8. mail 2025 vastu soovitusel, mida seejärel arutas inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm kooskõlas direktiivi 2001/83/EÜ artikliga 107k.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas kõiki kättesaadavaid andmeid finasteriidi ja dutasteriidi sisaldavate ravimite kasutamisega seotud enesetapumõtetest ja -käitumisviisidest tulenevate ohutusprobleemide kohta. See hõlmas müügiloa hoidjate esitatud kirjalikke vastuseid, kliiniliste uuringute, spontaansete teadete ja kirjanduse andmeid, mittekliinilisi andmeid ning kolmandate isikute sekkumisi.

Nii finasteriid kui ka dutasteriid kuuluvad 5-ARI ravimirühma. Seega pärsvad mõlemad II tüüpi 5- α reduktaasi (5-AR), mis vähendab testosterooni muundamist DHT-ks. Läbivaatamisel märgiti ka, et 5-ARId võivad tekitada neuropsühhiaatrilisi kõrvalnähte, muutes neuroaktiivseid steroide ja nende metaboliite. Sellest hoolimata ei ole 5-ARide neuropsühhiaatrilist toimet veel täielikult iseloomustatud.

Menetluse raames läbi vaadatud mittekliinilised andmed ei võimaldanud teha järeldusi. Uuringute tulemused on ebajärjekindlad ning arvestades kasutatud suuri annuseid (suuremad kui inimeste soovitatav maksimaalne ööpäevane annus) ja muid manustamisviise lisaks suukaudsele, on nende tulemuste kliiniline asjakohasus ja ülekantavus inimestele endiselt piiratud ja ebakindel.

Finasteriidi ja dutasteriidi sisaldavate ravimite efektiivsust heakskiidetud näidustustel peetakse hästi tõendatuks ja seda ei seotud menetluses kahtluse alla. Efektiivsus on varem tõendatud mitmes uuringus ja käesoleva läbivaatamise käigus ei tuvastatud uusi efektiivsusandmeid.

Allpool esitatud ohutusandmete põhjal tehti järeldused iga toimeaine ja manustamisviisi kohta, mille alusel hinnati iga ravimvormi kasulikkuse ja riski üldist suhet.

1 mg finasteriidi sisaldavad suukaudsed ravimid

Ohutusandmete läbivaatamise põhjal ei ole 1 mg finasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite kliinilistes uuringutes teatatud enesetappudega seotud kõrvalnähtudest.

Uuringus EudraVigilance (EV) tuvastatud 739 juhtumist, mis hõlmasid finasteriidi ja dutasteriidi, tuvastati EV analüüsis 313 ainulaadset finasteriidi suukaudse ravimvormiga seotud juhtumit (1 mg, 5 mg või täpsustamata tugevus). Neist 15 juhtumit hinnati tõenäoliselt seotuks, kusjuures neist 14 olid seotud 1 mg finasteriidiga, sealhulgas üks surmlõppega juhtum. 1 mg finasteriidi hõlmanud 11 juhtumi korral täheldati sümptomite taandumist ravi katkestamisel. Lisaks loeti võimalikult seotuks 298 juhtumit, milles kasutati finasteriidi suukaudset ravimvormi (1 mg, 5 mg või täpsustamata tugevus), sh 248 juhtumit, kus teatati 1 mg finasteriidi kasutamisest. Neid leide peetakse tõendiks finasteriidi suukaudse ravimvormi ja enesetapumõtete põhjusliku seose kohta. Seetõttu kinnitas ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjusliku seose finasteriidi suukaudse ravimvormi ja enesetapumõtete vahel ning viimane tuleb lisada kõrvaltoimena 1 mg finasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite ravimiteabesse sagedusega „teadmata“. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et 1 mg finasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite ravimiteave sisaldab juba hoiatust meeleolumuutuste, sealhulgas enesetapumõtete kohta.

Kirjanduses leitud uuringutes on viidatud suuremale enesetapuriskile 1 mg finasteriidi kasutamisel. Siiski välistasid olulised piirangud lõplike järelduste tegemise.

Seoses riskiteguritega, mis võivad suurendada enesetapumõtete ja -käitumise tekkeriski, ei olnud teaduskirjanduse läbivaatamisel võimalik teha lõplikke järeldusi. Kuid tuginedes kättesaadavatele kirjandusandmetele meeste androgeense alopeetsia kohta ja EV analüüsi andmetele, näitasid

tulemused, et seksuaalhäire võib soodustada enesetapumõtteid mõnel patsiendil, keda ravitakse meeste androgeense alopeetsia näidustusel finasteriidiga. Seetõttu järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et see teave tuleb lisada nende ravimite ravimiteabesse.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et enamikust enesetapumõtete juhtudest teatati pärast meeste androgeense alopeetsia ravi finasteriidiga, hoolimata oluliselt suuremast kokkupuutest eesnäärme healoomulise hüperplaasia ravis. Selleks et suurendada patsientide teadlikkust, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee lisada ravimi pakendisse patsiendikaart, et teavitada patsiente meeleolumuutustest, sealhulgas enesetapumõtetest (mis kajastuvad juba 1 mg finasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite ravimiteabes), samuti seksuaalhäiretest, mis võivad neid reaktsioone soodustada, ning anda juhiseid sobiva toimimisviisi kohta nende nähtude ilmnemisel.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeltas, et 1 mg finasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse eespool kirjeldatud muudatused ja võetakse riskivähendusmeetmeid.

5 mg finasteriidi sisaldavad suukaudsed ravimid

Ohutusandmete läbivaatamise põhjal ei ole 5 mg finasteriidi kliinilistes uuringutes teatatud enesetappudega seotud kõrvalnähtudest.

EV analüüsi põhjal hinnati tõenäoliselt seotuks 15 finasteriidi suukaudse ravimvormiga seotud ainulaadset juhtumit, sealhulgas üks 5 mg finasteriidi seotud juhtum. Üks tõenäoline juhtum, kus teatati sümptomite taandumisest ravi katkestamisel, oli seotud 5 mg finasteriidi kasutamisega eesnäärme healoomulise hüperplaasia raviks. Finasteriidi suukaudse ravimvormiga seotud 298 juhtumist (1 mg, 5 mg või täpsustamata tugevus), mida peeti potentsiaalselt seotuks, teatati 15 juhtumiga seoses 5 mg finasteriidi kasutamisest. Neid leide peetakse tõendiks finasteriidi suukaudse ravimvormi ja enesetapumõtete põhjusliku seose kohta. Seetõttu kinnitas ravimiohutuse riskihindamise komitee põhjusliku seose finasteriidi suukaudse ravimvormi ja enesetapumõtete vahel ning viimane tuleb lisada kõrvaltoimena 5 mg finasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite ravimiteabesse esinemissagedusega „teadmata“. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et 5 mg finasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite ravimiteave sisaldab juba hoiatust meeleolumuutuste, sealhulgas enesetapumõtete kohta.

Kirjanduse läbivaatamisel ei leitud eesnäärme healoomulise hüperplaasiaga seotud uuringutes 5 mg finasteriidi kasutamisel suuremat enesetapuriski, v.a ühes uuringus, mis hõlmas finasteriidi kasutajaid nii meeste androgeense alopeetsia kui ka eesnäärme healoomulise hüperplaasia näidustusel ja milles teatati kombineeritud enesetapuriskist. Uuringust saadud piiratud andmed enesetapuriski kohta ei võimaldanud siiski teha järeldusi tõendite tugevuse kohta. Läbivaatatud kirjanduse põhjal ei ole võimalik seletada väiksemat enesetapuriski 5 mg finasteriidi võtvatel patsientidel võrreldes 1 mg finasteriidi võtvate patsientidega.

Konkreetsed tõendeid ei leitud ka 5 mg finasteriidi fikseeritud annusega kombinatsiooni kohta tadalafiili või tamsulosiiniga suukaudsel kasutamisel. Kuna need fikseeritud annusega kombinatsioonid on heaks kiidetud samal näidustusel kui 5 mg monokomponendiga finasteriid, tuleb järgida samu soovitusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeltas, et 5 mg finasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Dutasteriidi sisaldavad suukaudsed ravimid

Ehkki dutasteriidi ning dutasteriidi ja tamsulosiini fikseeritud annusega kombinatsiooni kliinilistes uuringutes teatati enesetapule kalduvatest kõrvalnähtudest, ei tuvastatud enesetapukäitumisega seotud tasakaalustamatust võrreldes platseebo või muude võrdlusravimite kasutamisega.

EV analüüsis nii finasteriidi kui ka dutasteriidi kohta tuvastatud 739 juhtumist teatati ainult ühest dutasteriidiga seotud juhtumist, mis hinnati tõenäoliselt seotuks. Lisaks leiti, et 12 juhtumit võivad olla seotud dutasteriidiga; neist üks hõlmas nii dutasteriidi kui ka finasteriidi kasutamist.

Ei leitud kirjandusandmeid, mis viitaksid dutasteriidiga seotud suurenenud enesetapuriskile.

Menetluse käigus läbivaadatud andmete põhjal ei tuvastanud ravimiohutuse riskihindamise komitee piisavalt tõendeid enesetapumõtete ja dutasteriidi sisaldavate ravimite seose kohta. Lähtuvalt 5-ARI ravimrühma kuuluvate ravimite ühisest toimemehhanismist leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee siiski, et dutasteriidi sisaldavate ravimite ravimiteabesse tuleb ettevaatusabinõuna lisada hoiatus meeleolumuutuste, sealhulgas depressiivse meeleolu, depressiooni ja harvem enesetapumõtete võimaliku riski kohta.

Konkreetseid tõendeid ei leitud ka Dutasteriidi kohta fikseeritud annusega kombinatsioonis tamsulosiiniga suukaudseks kasutamiseks. Kuivõrd neid ravimeid on lubatud kasutada samal näidustusel kui monokomponendiga dutasteriidi, tuleb järgida samu soovitusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et dutasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse eespool kirjeldatud muudatused.

Nahal kasutatavad finasteriidi sisaldavad ravimid

Enesetapumõtete ja -käitumise riski kohta finasteriidi toopilisel kasutamisel puuduvad asjakohased kirjandusandmed.

Lisaks ei tuvastatud EV analüüsis võimalikke ega tõenäolisi juhtumeid finasteriidi toopilisel kasutamisel monoteraapiana (st ilma finasteriidi suukaudse kasutamiset), ning kliinilistes ja mittekliinilistes uuringutes ei teatatud enesetappudega seotud kõrvalnähtudest.

Kirjandusandmed tõendasid väiksemat süsteemset kokkupuudet võrreldes finasteriidi suukaudse kasutamisega, kuigi see ei välista täielikult süsteemsete kõrvaltoimete riski. Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et nahal kasutamiseks ette nähtud finasteriidi sisaldavate ravimite ravimiteave sisaldab juba hoiatust, mis käsitleb meeleolumuutusi, sealhulgas enesetapumõtteid 1 mg finasteriidi suukaudsel kasutamisel, ning võimalikku süsteemset kokkupuudet finasteriidi toopilisel kasutamisel. Kuna puuduvad piisavad tõendid, mis kinnitaksid põhjuslikku seost finasteriidi toopilise kasutamise ja enesetapumõtete riski vahel, ning ravimiteave juba sisaldab hoiatust, mis viitab finasteriidi suukaudse kasutamisega seotud meeleolumuutuste riskile, nentis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et nahal kasutatava finasteriidi ravimiteavet ei ole vaja ajakohastada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et nahal kasutatavate finasteriidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne ning menetluse käigus hinnatud andmete põhjal ei ole ravimiteabe muutmine põhjendatud.

Kõik finasteriidi ja dutasteriidi sisaldavad ravimid

Lepiti kokku, et koostatakse ka tervishoiutöötajate teatis ja teavituskava, et teavitada asjaomaseid tervishoiutöötajaid finasteriidi ja dutasteriidi sisaldavate ravimitega kaasnevate enesetapumõtete riski vähendamise uuest meetmetest.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades järgmist:

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust, mis põhineb finasteriidi ja dutasteriidi sisaldavate ravimite ravimiohutuse järelevalve andmetel.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kättesaadavad andmed finasteriidi ja dutasteriidi sisaldavate ravimite kasutamisega seotud enesetapumõtete ja -käitumisviiside kohta. See hõlmas müügiloo hoidjate esitatud kirjalikke vastuseid, kliiniliste uuringute andmeid, spontaanseid teateid ja kirjandusandmeid, mittekliinilisi andmeid ning kolmandate isikute sekkumisi.
- Tuginedes hinnatud enesetapumõtete või enesetapukäitumise juhtudele, millest teatati finasteriidi suukaudsel kasutamisel, kinnitas komitee põhjuslikku seost finasteriidi suukaudsete ravimvormide ja enesetapumõtete vahel. Seepärast peaksid enesetapumõtted kajastuma kõrvaltoimena kõigi 1 mg või 5 mg finasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite ravimiteabes.
- Komitee märkis, et kõigi 1 mg või 5 mg finasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite ravimiteabe sisaldab juba hoiatust meeleolumuutuste, sealhulgas enesetapumõtete kohta.
- Komitee järeldas, et seksuaalhäire (finasteriidi teadaolev kõrvaltoime) võib soodustada enesetapumõtete teket mõnel patsiendil, keda ravitakse 1 mg finasteriidi suukaudse ravimvormiga, ning soovitas seda kajastada nende ravimite ravimiteabes.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee ei tuvastanud piisavalt tõendeid enesetapumõtete ja dutasteriidi sisaldavate ravimite seose kohta. Lähtuvalt 5- α reduktaasi inhibiitorite klassi kuuluvate ravimite ühisest toimemehhanismist leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee siiski, et hoiatus, mis viitab meeleolumuutuste, sealhulgas depressiivse meeleolu, depressiooni ja harvem enesetapumõtete võimalikule riskile, tuleb esitada dutasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite ravimiteabes ettevaatusabinõuna.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et enamikust enesetapumõtete juhtudest teatati pärast finasteriidi kasutamist androgeense alopeetsia ravis, vaatamata oluliselt suuremale kokkupuutele eesnäärme healoomulise hüperplaasia ravis. Seepärast soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee lisada 1 mg finasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite pakendisse patsiendikaart, et teavitada patsiente meeleolumuutustest ja seksuaalhäiretest, mis võivad neid reaktsioone soodustada, ning anda juhiseid sobiva toimimisviisi kohta nende nähtude ilmnemisel. See täiendav riskivähendusmeede peab kajastuma riskijuhtimiskavas.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee ei leidnud piisavalt tõendeid enesetapumõtete kohta nahal kasutatavate finasteriidi sisaldavate ravimitega, et ajakohastada olemasolevat hoiatust meeleolumuutuste kohta.

Eelöeldut arvestada on komitee arvamusel, et 1 mg finasteriidi, 5 mg finasteriidi või dutasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse kokkulepitud muudatused ja võetakse riskivähendusmeetmeid.

Sellest tulenevalt soovib komitee muuta 1 mg finasteriidi, 5 mg finasteriidi või dutasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite müügilubade tingimusi.

Komitee on samuti seisukohal, et finasteriidi sisaldavate nahal kasutatavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, ning soovib säilitada müügiload.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoht

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusega, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovitusel alustega.

Üldjäreldus

Seega on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamisel, et 1 mg finasteriidi, 5 mg finasteriidi või dutasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused ning kohaldatakse riskivähendusmeetmeid ja tingimust. Seetõttu soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm muuta 1 mg finasteriidi, 5 mg finasteriidi või dutasteriidi sisaldavate suukaudsete ravimite müügilubade tingimusi.

Koordineerimisrühm on samuti arvamisel, et nahal kasutatavate finasteriidi sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt soodne, ning soovib müügiload säilitada.