

Bijlage II
Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Finasteride en dutasteride behoren tot de klasse van 5-alfa-reductaseremmers (5-ARI's). 5-ARI's blokkeren het enzym 5-alfa-reductase, waardoor de omzetting van testosteron in zijn actieve vorm, dihydrotestosteron (DHT), wordt verminderd. DHT speelt een belangrijke rol bij verschillende ziekten of aandoeningen, waaronder alopecia androgenetica bij mannen (*male androgenetic alopecia* – MAA, ook wel mannelijke kaalheid genoemd) en benigne prostaathyperplasie (*benign prostate hyperplasia* – BPH, ook wel goedaardige prostaatvergroting genoemd).

Via de mond in te nemen finasteridetabletten van 1 mg hebben in 1998 een goedkeuring gekregen voor verhandeling in de Europese Unie (EU). Zij zijn verkrijgbaar voor de behandeling van mannen in de leeftijd van 18-41 jaar met mannelijke kaalheid in een vroeg stadium. Sinds 2020 is finasteride ook geregistreerd voor topisch gebruik, en specifiek voor cutaan gebruik in de vorm van een huidsprayoplossing met een sterkte van 2,275 mg/ml, voor dezelfde indicatie. In onderhavige wetenschappelijke conclusies worden de termen 'topisch gebruik' en 'cutaan gebruik' door elkaar gebruikt. Daarnaast is finasteride met een sterkte van 5 mg sinds 1992 geregistreerd voor oraal gebruik ter symptomatische behandeling van BPH en ter preventie van urologische voorvallen. Finasteride 5 mg voor oraal gebruik is ook goedgekeurd in combinatie met sildenafil, een fosfodiësterase 5-remmer, of tamsulosine, een alfablokker, voor dezelfde indicaties.

Dutasteridecapsules van 0,5 mg werden in 2001 goedgekeurd voor oraal gebruik in de EU. Dit middel is geïndiceerd voor gebruik bij symptomatische BPH, om de symptomen ervan te verlichten alsook om het risico op acute urineretentie en de mogelijke behoefte aan chirurgie te verminderen. Dutasteride is ook goedgekeurd in combinatie met tamsulosine, voor dezelfde indicatie.

Op basis van de in het kader van de procedure beoordeelde gegevens wordt de cumulatieve blootstelling van patiënten wereldwijd geraamd op 270 756 672,5 patiëntjaren voor als monotherapie gebruikte geneesmiddelen die finasteride bevatten en op 82 197 163,81 patiëntjaren voor als monotherapie gebruikte geneesmiddelen die dutasteride bevatten. Volgens gegevens uit de meest recente PSUSA-procedure (voor een enkelvoudige beoordeling van periodieke veiligheidsverslagen) met betrekking tot finasteride (afsluitdatum voor gegevens: 31 augustus 2023) is de cumulatieve blootstelling van patiënten voor via de mond in te nemen geneesmiddelen die 5 mg finasteride bevatten naar schatting drie keer groter dan voor via de mond in te nemen geneesmiddelen die 1 mg finasteride bevatten.

Hoewel het risico op psychiatrische stoornissen bij finasteridebevattende geneesmiddelen reeds bekend was, werd in 2024 een werkverdelingsprocedure met het oog op wijziging (SE/H/xxxx/WS/728) afgesloten omtrent de opname van suïcidale ideatie als bijwerking in de productinformatie van de oorspronkelijke geneesmiddelen voor oraal gebruik die 1 mg finasteride (Propecia) en 5 mg finasteride (Proscar) bevatten, vergezeld van de frequentie 'niet bekend'.

In Frankrijk worden sinds 2019 maatregelen genomen ter beperking van het risico op psychiatrische stoornissen en seksuele aandoeningen waarmee finasteride 1 mg voor oraal gebruik gepaard gaat (waaronder een waarschuwing op de buitenverpakking, een informatieblad voor patiënten, een specifieke rubriek over dit thema op de website van het nationale agentschap en rechtstreekse e-mailinformatie voor artsen). Op nationaal niveau worden echter nog steeds gevallen gemeld van psychiatrische stoornissen, waaronder suïcidale ideatie en seksuele disfunctie. Frankrijk achtte het daarom noodzakelijk om alle beschikbare gegevens over suïcidale ideatie en zelfdoding in verband met via de mond in te nemen geneesmiddelen die 1 mg finasteride bevatten opnieuw te beoordelen, evenals het effect daarvan op de baten-risicoverhouding van deze geneesmiddelen. Frankrijk was daarnaast van mening dat de beoordeling ook betrekking moest hebben op geneesmiddelen die 5 mg

finasteride bevatten en middelen die dutasteride bevatten, gezien het gemeenschappelijke werkingsmechanisme van 5-ARI's.

Naar aanleiding van de geneesmiddelenbewakingsgegevens heeft Frankrijk (via de ANSM) op 13 september 2024 een procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG ingeleid en het PRAC verzocht te beoordelen wat de voornoemde bedenkingen betekenen voor de baten-risicoverhouding van finasteride- en dutasteridebevattende geneesmiddelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van deze middelen moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Het PRAC heeft op 8 mei 2025 een aanbeveling vastgesteld, die vervolgens is beoordeeld door de CMD(h), in overeenstemming met artikel 107 duodecies van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Het PRAC heeft alle beschikbare gegevens met betrekking tot de veiligheidsrisico's van suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag in verband met het gebruik van finasteride- en dutasteridebevattende geneesmiddelen in aanmerking genomen. Daarbij ging het om door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen van deze middelen schriftelijk verstrekte antwoorden, gegevens uit klinische proeven, spontane meldingen en de literatuur, niet-klinische gegevens en interventies van derden.

Zowel finasteride als dutasteride behoort tot de klasse van 5-ARI's. Dit betekent dat beide middelen een remmende werking hebben op 5-alfa-reductase (5-AR) type II, waardoor de omzetting van testosteron in DHT wordt verminderd. Bij de beoordeling werd ook opgemerkt dat 5-ARI's een rol kunnen spelen bij het optreden van neuropsychiatrische bijwerkingen doordat zij neuroactieve steroïden en de metabolieten ervan wijzigen. De neuropsychiatrische effecten van 5-ARI's zijn echter nog niet volledig doorgrond.

Op basis van de in het kader van deze procedure onderzochte niet-klinische gegevens konden geen conclusies worden getrokken. De bevindingen van de verschillende studies zijn inconsistent en gezien de hoge doses die worden toegepast (hoger dan de aanbevolen maximale dagelijkse dosis bij mensen) en de niet-orale toedieningswegen waarvan wordt gebruikgemaakt, zijn de klinische relevantie van de betrokken resultaten evenals de vertaalbaarheid ervan naar gebruik bij de mens beperkt en onzeker.

De werkzaamheid van finasteride- en dutasteridebevattende geneesmiddelen voor de toegestane indicaties wordt als vaststaand beschouwd en werd in deze procedure niet in twijfel getrokken. Deze werkzaamheid is al eerder aangetoond door meerdere studies en tijdens de beoordeling zijn er geen nieuwe gegevens hieromtrent vastgesteld.

Op basis van onderstaande veiligheidsgegevens werden conclusies getrokken voor elke stof en elke toedieningsweg. Dit heeft geleid tot een algemene baten-risicobeoordeling voor elke formulering.

Geneesmiddelen met 1 mg finasteride voor oraal gebruik

Volgens de beoordeelde veiligheidsgegevens werden in klinische proeven geen zelfdodingsgerelateerde bijwerkingen gemeld bij behandelingen met finasteride 1 mg voor oraal gebruik.

Van de 739 gevallen geregistreerd in EudraVigilance (EV) in samenhang met finasteride en dutasteride, werden in het kader van de EV-analyse 313 unieke gevallen vastgesteld waarbij sprake was van finasteride voor oraal gebruik (1 mg, 5 mg of zonder gespecificeerde sterkte). 15 van deze gevallen werden waarschijnlijk gerelateerd bevonden, waarbij 14 van deze gevallen werden gemeld voor finasteride 1 mg, waaronder één met fatale afloop. In 11 gevallen met finasteride 1 mg werd een

positieve *dechallenge* vastgesteld. Daarnaast werden 298 gevallen met orale finasteride (1 mg, 5 mg of zonder gespecificeerde sterkte) mogelijk gerelateerd bevonden, waarbij er in 248 van deze gevallen melding werd gemaakt van het gebruik van finasteride 1 mg. Deze bevindingen worden geacht een causaal verband tussen orale finasteride en suïcidale ideatie te ondersteunen. Daarom bevestigde het PRAC dat er een causaal verband bestaat tussen orale finasteride en suïcidale ideatie, en dat deze ideatie als bijwerking moet worden vermeld in de productinformatie van via de mond in te nemen geneesmiddelen die 1 mg finasteride bevatten, met de frequentie 'niet bekend'. Het PRAC merkte op dat in de productinformatie van via de mond in te nemen geneesmiddelen die 1 mg finasteride bevatten al een waarschuwing is opgenomen over stemmingswisselingen, waaronder suïcidale gedachten.

In de literatuur is in het kader van studies op een verhoogd risico op zelfdoding gewezen bij gebruik van finasteride 1 mg. Vanwege significante beperkingen konden hier echter geen definitieve conclusies uit worden getrokken.

Wat betreft risicofactoren die het risico op suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag kunnen verhogen, konden op basis van een beoordeling van de wetenschappelijke literatuur geen definitieve conclusies worden getrokken. Op de beschikbare literatuurgegevens over MAA in combinatie met de gegevens uit de EV-analyse gebaseerde bevindingen wezen er echter op dat seksuele disfunctie kan bijdragen tot suïcidale ideatie bij sommige patiënten die met finasteride werden behandeld voor de indicatie MAA. Het PRAC concludeerde hieruit dat deze informatie moet worden opgenomen in de productinformatie van deze geneesmiddelen.

Het PRAC merkte op dat de meeste gevallen van suïcidale ideatie werden gemeld na behandeling met finasteride voor MAA, ondanks een aanzienlijk grotere blootstelling bij behandelingen voor BPH. Om patiënten bewuster te maken van de risico's, heeft het PRAC de invoering van een patiëntenkaart aanbevolen, die in de verpakking moet worden opgenomen en patiënten informatie moet verschaffen over het risico op stemmingswisselingen, met inbegrip van suïcidale ideatie (reeds vermeld in de productinformatie over via de mond in te nemen geneesmiddelen die 1 mg finasteride bevatten), evenals seksuele disfunctie die tot dergelijke reacties kan bijdragen. Op de kaart moeten ook instructies worden gegeven over de stappen die moeten worden ondernomen als deze bijwerkingen zich voordoen.

Het PRAC kwam tot de conclusie dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen met 1 mg finasteride voor oraal gebruik gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen worden aangebracht in de productinformatie en er risicobeperkende maatregelen worden getroffen, zoals hierboven is beschreven.

Geneesmiddelen met 5 mg finasteride voor oraal gebruik

Volgens de beoordeelde veiligheidsgegevens werden in klinische proeven geen zelfdodingsgerelateerde bijwerkingen gemeld bij behandelingen met finasteride 5 mg.

Op basis van de EV-analyse werden 15 unieke gevallen met orale finasteride waarschijnlijk gerelateerd bevonden, waaronder één geval waarbij het gebruik van finasteride 5 mg werd gemeld. Er werd één waarschijnlijk geval vastgesteld met finasteride 5 mg voor BPH waarin een *dechallenge* werd gemeld. Van de 298 gemelde gevallen met orale finasteride (1 mg, 5 mg of zonder gespecificeerde sterkte) die mogelijk gerelateerd werden bevonden, werd er bij 15 melding werd gemaakt van het gebruik van finasteride 5 mg. Deze bevindingen worden geacht een causaal verband tussen orale finasteride en suïcidale ideatie te ondersteunen. Daarom bevestigde het PRAC dat er een causaal verband bestaat tussen orale finasteride en suïcidale ideatie, en dat deze ideatie als bijwerking moet worden vermeld in de productinformatie van via de mond in te nemen geneesmiddelen die 5 mg finasteride bevatten, met de frequentie 'niet bekend'. Het PRAC merkte op dat in de productinformatie van via de mond in te

nemen geneesmiddelen die 5 mg finasteride bevatten al een waarschuwing is opgenomen over stemmingswisselingen, waaronder suïcidale gedachten.

In de literatuur over studies met betrekking tot BPH werd geen verhoogd risico op zelfdoding bij het gebruik van finasteride 5 mg vastgesteld, met uitzondering van één studie naar het gebruik van finasteride voor zowel MAA als BPH, waarin de cijfers inzake het suïciderisico waren samengevoegd. Wegens de beperkte onderzoeksgegevens over het risico op zelfdoding konden echter geen conclusies worden getrokken over de soliditeit van het bewijsmateriaal. De onderzochte literatuur biedt geen verklaring voor het lagere risico op suïcidale ideatie dat werd waargenomen bij patiënten die finasteride 5 mg innamen in vergelijking met personen die finasteride 1 mg gebruikten.

Er zijn geen specifieke gegevens gevonden betreffende finasteride 5 mg in een vastedosiscombinatie met tadalafil of tamsulosine voor oraal gebruik. Aangezien deze vastedosiscombinaties zijn goedgekeurd voor dezelfde indicatie als finasteride 5 mg als monocomponent, moeten daarvoor dezelfde aanbevelingen worden gevolgd.

Het PRAC kwam tot de conclusie dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen met 5 mg finasteride voor oraal gebruik gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen worden aangebracht in de productinformatie, zoals hierboven is beschreven.

Geneesmiddelen met dutasteride voor oraal gebruik

Hoewel er melding werd gemaakt van suïcidegerelateerde bijwerkingen in klinische proeven met dutasteride en vastedosiscombinaties van dutasteride met tamsulosine, werd geen onevenwichtigheid in suïcidale voorvallen vastgesteld in vergelijking met placebo of andere behandelarmen met een vergelijkingsmiddel.

Van de 739 in de EV-analyse vastgestelde gevallen in samenhang met finasteride en dutasteride, was er slechts één geval met dutasteride dat waarschijnlijk gerelateerd werd bevonden. Daarnaast werden 12 gevallen mogelijk gerelateerd aan dutasteride bevonden, waarvan er één het gebruik van zowel dutasteride als finasteride betrof.

In de literatuur zijn geen gegevens gevonden die wijzen op een verhoogd risico op zelfdoding in verband met dutasteride.

Op basis van de tijdens de procedure beoordeelde gegevens heeft het PRAC onvoldoende bewijs gevonden voor enig verband tussen suïcidale ideatie en geneesmiddelen die dutasteride bevatten. Op basis van het gemeenschappelijke werkingsmechanisme van 5-ARI's was het PRAC het er echter wel mee eens dat uit voorzorg een waarschuwing voor een mogelijk risico op stemmingswisselingen, waaronder depressieve stemming, depressie en – minder vaak – suïcidale ideatie, in de productinformatie van dutasteridebevattende geneesmiddelen moet worden opgenomen.

Er zijn geen specifieke gegevens gevonden betreffende dutasteride in een vastedosiscombinatie met tamsulosine voor oraal gebruik. Aangezien deze geneesmiddelen zijn goedgekeurd voor dezelfde indicatie als dutasteride als monocomponent, moeten daarvoor dezelfde aanbevelingen worden gevolgd.

Het PRAC kwam tot de conclusie dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen met dutasteride voor oraal gebruik gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen worden aangebracht in de productinformatie, zoals hierboven is beschreven.

Geneesmiddelen met finasteride voor cutaan gebruik

Er zijn geen relevante literatuurgegevens gevonden met betrekking tot het risico op suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag bij gebruik van topische finasteride.

Daarnaast werden in de EV-analyse geen mogelijke of waarschijnlijke gevallen vastgesteld in verband met finasteride voor topisch gebruik als monotherapie (d.w.z. zonder het gebruik van finasteride voor oraal gebruik als versturende variabele). Er werden ook geen suïcidegerelateerde bijwerkingen gemeld in klinische proeven en niet-klinische studies.

Uit de literatuurgegevens bleek een lagere systemische blootstelling dan bij finasteride voor oraal gebruik, hoewel het risico op systemische bijwerkingen niet volledig werd uitgesloten. Het PRAC merkte op dat de productinformatie van geneesmiddelen met finasteride voor cutaan gebruik reeds een waarschuwing bevat met betrekking tot stemmingsveranderingen in samenhang met finasteride 1 mg voor oraal gebruik, met inbegrip van suïcidale ideatie, evenals de mogelijkheid van systemische blootstelling bij gebruik van topische finasteride. Aangezien er onvoldoende gegevens zijn om een causaal verband tussen topische finasteride en het risico op suïcidale ideatie te bevestigen en er al een waarschuwing in de productinformatie staat met betrekking tot het risico op stemmingswisselingen dat gepaard gaat met het gebruik van orale finasteride, was het PRAC het ermee eens dat het niet noodzakelijk was om de productinformatie over finasteride voor cutaan gebruik bij te werken.

Het is tot de conclusie gekomen dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen met finasteride voor cutaan gebruik gunstig blijft en dat de tijdens de procedure beoordeelde gegevens niet nopen tot wijziging van de productinformatie.

Alle geneesmiddelen die finasteride of dutasteride bevatten

Tevens werd overeenstemming bereikt over een rechtstreeks schrijven aan professionele zorgverleners en een voorlichtingsplan om de desbetreffende professionele zorgverleners te informeren over de nieuwe maatregelen om het risico op suïcidale ideatie bij gebruik van finasteride- en dutasteridehoudende geneesmiddelen zoveel mogelijk te beperken.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de in artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG bedoelde procedure gevolgd naar aanleiding van geneesmiddelenbewakingsgegevens over geneesmiddelen die finasteride en dutasteride bevatten.
- Het PRAC heeft de beschikbare gegevens met betrekking tot suïcidale ideatie en suïcidaal gedrag in verband met het gebruik van finasteride- en dutasteridebevattende geneesmiddelen onder de loep genomen. Daarbij ging het om door de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen van deze middelen schriftelijk verstrekte antwoorden, gegevens uit klinische proeven, spontane meldingen en de literatuur, niet-klinische gegevens en interventies door derden.
- Op basis van de beoordeelde meldingen van gevallen van suïcidale ideatie of suïcidaal gedrag in verband met orale finasteride, bevestigde het PRAC dat er sprake is van een causaal verband tussen orale finasteride en suïcidale ideatie. Daarom dient suïcidale ideatie als bijwerking te worden vermeld in de productinformatie van alle geneesmiddelen die 1 mg of 5 mg finasteride voor oraal gebruik bevatten.
- Het PRAC merkte op dat in de productinformatie van via de mond in te nemen geneesmiddelen die 1 mg of 5 mg finasteride bevatten al een waarschuwing is opgenomen over stemmingswisselingen, waaronder suïcidale gedachten.
- Het PRAC heeft geconcludeerd dat seksuele disfunctie (een bekende bijwerking van finasteride) mogelijk bijdraagt tot suïcidale ideatie bij sommige patiënten die met finasteride 1 mg voor

oraal gebruik worden behandeld, en heeft geadviseerd om dit in de productinformatie van deze geneesmiddelen aan te geven.

- Het PRAC heeft onvoldoende bewijs gevonden voor enig verband tussen suïcidale ideatie en geneesmiddelen die dutasteride bevatten. Op basis van het gemeenschappelijke werkingsmechanisme van 5-alfa-reductaseremmers was het PRAC het er echter wel mee eens dat uit voorzorg een waarschuwing voor een mogelijk risico op stemmingswisselingen, waaronder depressieve stemming, depressie en – minder vaak – suïcidale ideatie, in de productinformatie van dutasteridebevattende geneesmiddelen voor oraal gebruik moet worden opgenomen.
- Het PRAC merkte op dat de meeste gevallen van suïcidale ideatie werden gemeld na behandeling met finasteride voor alopecia androgenetica, ondanks een aanzienlijk grotere blootstelling bij behandelingen voor benigne prostaathyperplasie. Het PRAC heeft daarom de opname van een patiëntenkaart in de verpakking van geneesmiddelen met 1 mg finasteride voor oraal gebruik aanbevolen, om patiënten informatie te verschaffen over het risico op stemmingswisselingen en seksuele disfunctie die tot dergelijke reacties kan bijdragen, vergezeld van instructies over de stappen die moeten worden ondernomen als deze bijwerkingen zich voordoen. Deze risicobeperkende maatregel dient te worden opgenomen in een risicobeheerplan.
- Het PRAC heeft onvoldoende bewijs gevonden van enig verband tussen suïcidale ideatie en het gebruik van geneesmiddelen die cutane finasteride bevatten dat aanleiding zou geven tot een bijwerking van de bestaande waarschuwing voor stemmingswisselingen.

Gezien het bovenstaande is het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen met 1 mg finasteride, 5 mg finasteride of dutasteride voor oraal gebruik gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen worden aangebracht in de productinformatie en er risicobeperkende maatregelen worden getroffen waar dat relevant is.

Het Comité beveelt derhalve aan om de voorwaarden te wijzigen van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen met 1 mg finasteride, 5 mg finasteride of dutasteride voor oraal gebruik.

Het Comité is ook de mening toegedaan dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die finasteride voor cutaan gebruik bevatten gunstig blijft en adviseert om de vergunningen voor het in de handel brengen van die middelen te handhaven.

Standpunt van de CMD(h)

Na de aanbeveling van het PRAC te hebben beoordeeld, stemt de CMD(h) in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Algemene conclusie

De CMD(h) is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen met 1 mg finasteride, 5 mg finasteride of dutasteride voor oraal gebruik gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen worden aangebracht in de productinformatie, risicobeperkende maatregelen worden getroffen en voorwaarden worden opgelegd waar dat relevant is. De CMD(h) beveelt derhalve aan om de voorwaarden te wijzigen van de vergunningen voor het in de handel brengen van geneesmiddelen met 1 mg finasteride, 5 mg finasteride of dutasteride voor oraal gebruik.

De CMD(h) is ook de mening toegedaan dat de baten-risicoverhouding van geneesmiddelen die finasteride voor cutaan gebruik bevatten gunstig blijft en adviseert om de vergunningen voor het in de handel brengen van die middelen te handhaven.