

Aneks II
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Finasteryd i dutasteryd należą do klasy inhibitorów 5- α -reduktazy (5-ARI). 5-ARI blokuje enzym 5- α -reduktazę, ograniczając przekształcanie testosteronu do jego aktywnej postaci — dihydrotestosteronu (DHT). DHT odgrywa ważną rolę w kilku różnych chorobach i stanach, w tym w łysieniu androgenicznym (MAA) i łagodnym rozroście gruczołu krokowego (BPH) u mężczyzn.

Finasteryd w postaci tabletek 1 mg został dopuszczony do obrotu w Unii Europejskiej (UE) w 1998 r. i jest dostępny do stosowania doustnego w leczeniu mężczyzn w wieku 18–41 lat z zależną od androgenów utratą włosów we wczesnym stadium (znanym też jako MAA). Od 2020 r. finasteryd jest również dopuszczony do stosowania miejscowego, w szczególności do stosowania na skórę, w postaci aerozolu na skórę, roztworu o mocy 2,275 mg/ml w tym samym wskazaniu. W niniejszych wnioskach naukowych terminy „podanie miejscowe” / „stosowanie miejscowe” oraz „podanie na skórę” / „stosowanie na skórę” są używane zamiennie. Ponadto od 1992 r. finasteryd jest dopuszczony w dawce 5 mg do stosowania doustnego w leczeniu objawowego BPH i zapobieganiu zdarzeniom urologicznym. Finasteryd 5 mg do stosowania doustnego jest także dopuszczony w skojarzeniu z sildenafilem, inhibitorem fosfodiesterazy typu 5 lub tamsulozyną (α -blokerem) w tych samych wskazaniach.

Dutasteryd w postaci kapsułek 0,5 mg został dopuszczony do obrotu w UE w 2001 r. do stosowania doustnego i jest wskazany w leczeniu objawowego BPH w celu złagodzenia objawów oraz zmniejszenia ryzyka ostrego zatrzymania moczu i potencjalnej potrzeby przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego. Dutasteryd jest również dopuszczony w skojarzeniu z tamsulozyną w tym samym wskazaniu.

Na podstawie danych ocenianych w ramach procedury szacuje się, że skumulowana ekspozycja pacjentów na całym świecie wynosi 270 756 672,5 pacjentolat w przypadku produktów leczniczych zawierających finasteryd stosowanych w monoterapii oraz 82 197 163,81 pacjentolat w przypadku produktów leczniczych zawierających dutasteryd stosowanych w monoterapii. Na podstawie danych z ostatniej procedury pojedynczej oceny okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUSA) finasterydu (punkt odcięcia dla danych: 31 sierpnia 2023 r.) szacuje się, że skumulowana ekspozycja pacjentów na produkty lecznicze zawierające finasteryd w dawce 5 mg do stosowania doustnego jest trzykrotnie wyższa niż w przypadku produktów leczniczych zawierających finasteryd w dawce 1 mg do stosowania doustnego.

Choć w kontekście produktów leczniczych zawierających finasteryd znane już było ryzyko dotyczące zaburzeń psychiatrycznych, w 2024 r. zakończono prowadzoną wspólnie procedurę zmiany (ang. *worksharing variation procedure*, SE/H/xxxx/WS/728) dotyczącą włączenia myśli samobójczych jako działania niepożądanego o częstotliwości „nieznana” do druków informacyjnych pierwotnych produktów leczniczych zawierających finasteryd 1 mg (Propecia) i finasteryd 5 mg (Proscar) do stosowania doustnego.

We Francji środki minimalizacji ryzyka związane z wystąpieniem zaburzeń psychiatrycznych i seksualnych związanych z finasterydem 1 mg do stosowania doustnego są wdrażane od 2019 r. (obejmują one m.in. ostrzeżenie na opakowaniu zewnętrznym, kartę informacyjną dla pacjenta, specjalną sekcję na stronie internetowej agencji krajowej i informacje e-mail rozsyłane bezpośrednio do lekarzy). Na poziomie krajowym wciąż jednak zgłaszane są przypadki zaburzeń psychiatrycznych, w tym myśli samobójczych i dysfunkcji seksualnych. W związku z tym Francja uznała za konieczne przeprowadzenie ponownej oceny wszystkich dostępnych danych dotyczących myśli samobójczych i samobójstw związanych z produktami leczniczymi zawierającymi finasteryd 1 mg do stosowania doustnego i ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku tych produktów leczniczych. Francja uznała również, że zakres przeglądu powinien obejmować produkty lecznicze zawierające

finasteryd 5 mg, a także produkty zawierające dutasteryd, ze względu na mechanizm działania wspólny dla klasy 5-ARI.

W dniu 13 września 2024 r. Francja (ANSM) wszczęła procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwróciła się do PRAC o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających finasteryd i dutasteryd oraz o wydanie zalecenia, czy odpowiednie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy unieważnione.

W dniu 8 maja 2025 r. PRAC wydał zalecenie, które następnie zostało rozpatrzone przez CMDh zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

PRAC rozważył wszystkie dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających finasteryd i dutasteryd w związku z myślami i zachowaniami samobójczymi. Obejmowały one odpowiedzi przedłożone na piśmie przez podmioty odpowiedzialne, dane z badań klinicznych, ze zgłoszeń dobrowolnych i z literatury, dane niekliniczne, a także interwencje stron trzecich.

Zarówno finasteryd, jak i dutasteryd należą do klasy 5-ARI. Jako takie, obie cząsteczki hamują 5- α -reduktazę (5-AR) typu II, co ogranicza przekształcanie testosteronu w DHT. W ramach przeglądu zauważono również, że 5-ARI może odgrywać rolę w przypadku neuropsychiatrycznych działań niepożądanych i wpływać na steroidy i ich metabolity wykazujące działanie na układ nerwowy. Niemniej jednak działania neuropsychiatryczne 5-ARI nie zostały jeszcze w pełni scharakteryzowane.

Dane niekliniczne przeanalizowane w ramach niniejszej procedury nie pozwoliły na wyciągnięcie wniosków. Wyniki badań są niespójne, a biorąc pod uwagę stosowane wysokie dawki (wyższe niż zalecana maksymalna dawka dobową u ludzi) i pozaustne drogi podania, znaczenie kliniczne i przekładalność tych wyników na człowieka pozostają ograniczone i niepewne.

Skuteczność produktów leczniczych zawierających finasteryd i dutasteryd uznaje się w zatwierdzonych wskazaniach za ugruntowaną i nie zakwestionowano jej w tej procedurze. Skuteczność została uprzednio wykazana w wielu badaniach, a w ramach tej procedury nie zidentyfikowano żadnych nowych danych dotyczących skuteczności.

Na podstawie następujących danych o bezpieczeństwie stosowania wyciągnięto wnioski dotyczące każdej substancji i drogi podania, co pozwoliło na ogólną ocenę stosunku korzyści do ryzyka w przypadku każdej postaci użytkowej.

Produkty lecznicze zawierające finasteryd 1 mg do stosowania doustnego

Z przeglądu danych o bezpieczeństwie wynika, że w badaniach klinicznych dotyczących doustnego stosowania finasterydu w dawce 1 mg nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych powiązanych z samobójstwem.

Spośród 739 przypadków zidentyfikowanych w bazie EudraVigilance (EV) zarówno dla finasterydu, jak i dla dutasterydu analiza danych ujawniła 313 niepowtarzalnych przypadków dotyczących stosowanego doustnie finasterydu (1 mg, 5 mg albo o nieokreślonej mocy). W przypadku 15 z nich stwierdzono prawdopodobny związek — 14 przypadków zgłoszono dla finasterydu 1 mg, przy czym w jednym przypadku doszło do zgonu. W 11 przypadkach związanych z finasterydem 1 mg stwierdzono pozytywny efekt odstawienia leku. Dodatkowo możliwy związek stwierdzono w 298 przypadkach doustnego stosowania finasterydu (1 mg, 5 mg albo o nieokreślonej mocy), w tym w 248 zgłoszonych przypadkach dotyczących finasterydu 1 mg. Ustalenia te uznaje się za potwierdzające związek

przyczynowo-skutkowy między stosowanym doustnie finasterydem a myślami samobójczymi. W związku z tym PRAC potwierdził występowanie związku przyczynowo-skutkowego między stosowanym doustnie finasterydem a myślami samobójczymi, a te ostatnie należy dodać do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających finasteryd 1 mg do stosowania doustnego jako działanie niepożądane o częstości „nieznana”. PRAC zauważył, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających finasteryd 1 mg do stosowania doustnego zawierają już ostrzeżenie dotyczące występowania zmian nastroju, w tym myśli samobójczych.

Opisane w literaturze badania sugerują zwiększone ryzyko samobójstwa przy stosowaniu finasterydu 1 mg. Jednak istotne ograniczenia uniemożliwiły wyciągnięcie ostatecznych wniosków.

W zakresie czynników ryzyka mogących zwiększać ryzyko rozwoju myśli i zachowań samobójczych przegląd literatury naukowej nie pozwolił na sformułowanie ostatecznych wniosków. Jednak dostępne dane literaturowe dotyczące MAA wraz z danymi z analizy bazy EV sugerują, że dysfunkcja seksualna może odgrywać rolę w rozwoju myśli samobójczych u niektórych pacjentów leczonych finasterydem we wskazaniu MAA. W rezultacie PRAC stwierdził, że informacje te powinny znaleźć odzwierciedlenie w drukach informacyjnych tych produktów leczniczych.

PRAC zauważył, że większość przypadków myśli samobójczych odnotowano przy stosowaniu finasterydu w leczeniu MAA, pomimo znacznie większej ekspozycji w przypadku leczenia BPH. Aby poprawić świadomość pacjentów, PRAC zalecił opracowanie karty pacjenta, która ma być dołączana do opakowania, informującej pacjentów o ryzyku zmian nastroju, w tym myśli samobójczych (co zostało już odzwierciedlone w drukach informacyjnych produktów leczniczych zawierających finasteryd 1 mg do stosowania doustnego), a także dysfunkcji seksualnej, która może przyczyniać się do wystąpienia tych reakcji, oraz zawierającej instrukcje dotyczące właściwego postępowania w przypadku ich wystąpienia.

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających finasteryd 1 mg do stosowania doustnego pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia ustalonych zmian do druków informacyjnych i podjęcia działań służących zminimalizowaniu ryzyka, jak opisano powyżej.

Produkty lecznicze zawierające finasteryd 5 mg do stosowania doustnego

Z przeglądu danych o bezpieczeństwie wynika, że w badaniach klinicznych dotyczących stosowania finasterydu w dawce 5 mg nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych powiązanych z samobójstwem.

Po analizie danych z bazy EV oceniono, że w 15 niepowtarzalnych przypadkach występował prawdopodobny związek przyczynowo-skutkowy, w tym w jednym przypadku zgłoszonym dla stosowanego doustnie finasterydu 5 mg. W leczeniu BPH zidentyfikowano jeden opisany przypadek związany ze stosowaniem finasterydu 5 mg z pozytywnym skutkiem odstawienia leczenia. Możliwy związek stwierdzono w 298 przypadkach doustnego stosowania finasterydu (1 mg, 5 mg albo o nieokreślonej mocy) — 15 zgłoszonych przypadków dotyczyło finasterydu 5 mg. Ustalenia te uznaje się za potwierdzające związek przyczynowo-skutkowy między stosowanym doustnie finasterydem a myślami samobójczymi. W związku z tym PRAC potwierdził występowanie związku przyczynowo-skutkowego między stosowanym doustnie finasterydem a myślami samobójczymi, a te ostatnie należy dodać do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających finasteryd 5 mg do stosowania doustnego jako działanie niepożądane o częstości „nieznana”. PRAC zauważył, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających finasteryd 5 mg do stosowania doustnego zawierają już ostrzeżenie dotyczące występowania zmian nastroju, w tym myśli samobójczych.

Opisane w literaturze badania dotyczące BPH nie wykazały występowania zwiększonego ryzyka samobójstwa przy stosowaniu finasterydu 5 mg, z wyjątkiem jednego badania, które obejmowało osoby

stosujące finasteryd zarówno we wskazaniu MAA, jak i we wskazaniu BPH i dla którego podano zbiorcze wyniki dotyczące ryzyka samobójstwa. Jednak ograniczone dane z badań dotyczące ryzyka samobójstwa uniemożliwiły wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków na temat przydatności dowodów. Mniejsze ryzyko myśli samobójczych, obserwowane u pacjentów przyjmujących finasteryd 5 mg w porównaniu z pacjentami przyjmującymi finasteryd 1 mg, nie jest wyjaśnione przez żadne dane opublikowane w przeglądanej literaturze.

Nie zidentyfikowano konkretnych dowodów dotyczących skojarzenia finasterydu 5 mg w stałej dawce z tadalafillem lub tamsulozyną do stosowania doustnego. Ponieważ takie skojarzenia stałych dawek są dopuszczone do stosowania w tych samych wskazaniach co lek prosty z finasterydem 5 mg, powinny odnosić się do nich te same zalecenia.

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających finasteryd 5 mg do stosowania doustnego pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia ustalonych zmian do druków informacyjnych, jak opisano powyżej.

Produkty lecznicze zawierające dutasteryd do stosowania doustnego

Choć w badaniach klinicznych z zastosowaniem dutasterydu i dutasterydu w stałej dawce w skojarzeniu z tamsulozyną zgłaszano zdarzenia niepożądane związane z samobójstwem, w porównaniu z placebo lub innymi grupami leczenia z produktami porównawczymi nie stwierdzono występowania nierównoważenia w kontekście zdarzeń związanych z samobójstwami.

Spośród 739 przypadków zidentyfikowanych w analizie bazy EV zarówno dla finasterydu, jak i dla dutasterydu tylko jeden przypadek zgłoszono w związku z dutasterydem, a związek przyczynowo-skutkowy oceniono dla niego jako prawdopodobny. Dodatkowo w 12 przypadkach stwierdzono możliwy związek z dutasterydem, spośród których jeden dotyczył stosowania zarówno dutasterydu, jak i finasterydu.

W odniesieniu do literatury nie zidentyfikowano danych wskazujących na zwiększone ryzyko samobójstwa w związku ze stosowaniem dutasterydu.

Na podstawie danych przeanalizowanych w ramach procedury PRAC nie zidentyfikował wystarczających dowodów na występowanie związku między myślami samobójczymi a produktami leczniczymi zawierającymi dutasteryd. Jednak ze względu na wspólny mechanizm działania leków należących do klasy 5-ARI PRAC stwierdził, że do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających dutasteryd jako środek ostrożności należy dodać ostrzeżenie dotyczące potencjalnego ryzyka zmian nastroju, w tym nastroju depresyjnego, depresji i — rzadziej — myśli samobójczych.

Nie zgromadzono konkretnych dowodów dotyczących skojarzenia dutasterydu w stałej dawce z tamsulozyną do stosowania doustnego. Ponieważ takie produkty lecznicze są dopuszczone do stosowania w tych samych wskazaniach co lek prosty z dutasterydem, powinny odnosić się do nich te same zalecenia.

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających dutasteryd do stosowania doustnego pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia ustalonych zmian do druków informacyjnych, jak opisano powyżej.

Produkty lecznicze zawierające finasteryd do stosowania na skórę

Nie zidentyfikowano odpowiednich danych literaturowych dotyczących ryzyka myśli i zachowań samobójczych podczas miejscowego stosowania finasterydu.

Ponadto w analizie bazy EV nie zidentyfikowano żadnych możliwych ani prawdopodobnych przypadków związanych z finasterydem stosowanym miejscowo w monoterapii (tj. bez doustnego stosowania

finasterydu, które stanowiłoby czynnik zakłócający), a w badaniach klinicznych i nieklinicznych nie zgłaszano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z samobójstwem.

Dane literaturowe wykazały niższą ekspozycję ogólnoustrojową w porównaniu z finasterydem do stosowania doustnego, chociaż nie wyklucza to w pełni ryzyka ogólnoustrojowych działań niepożądanych leku. PRAC zauważył, że druki informacyjne produktów leczniczych zawierających finasteryd do stosowania na skórę zawierają już ostrzeżenie dotyczące zmian nastroju — w tym myśli samobójczych — związanych ze stosowaniem doustnym finasterydu 1 mg, a także możliwości ekspozycji ogólnoustrojowej na finasteryd stosowany miejscowo. Z uwagi na niewystarczające dowody potwierdzające związek przyczynowo-skutkowy między stosowanym miejscowo finasterydem a ryzykiem myśli samobójczych oraz zawarte już w drukach informacyjnych ostrzeżenia dotyczące ryzyka zmian nastroju w związku z doustnym stosowaniem finasterydu PRAC uznał, że aktualizacja druków informacyjnych finasterydu stosowanego na skórę nie jest konieczna.

PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających finasteryd do stosowania na skórę pozostaje pozytywny i że na podstawie danych ocenionych w ramach procedury nie ma podstaw do wprowadzania zmian do druków informacyjnych.

Wszystkie produkty lecznicze zawierające finasteryd i dutasteryd

Uzgodniono również bezpośredni komunikat dla pracowników medycznych (DHPC) wraz z planem komunikacji. Komunikat ma na celu poinformować odpowiednich pracowników medycznych o nowych środkach minimalizacji ryzyka myśli samobójczych w przypadku produktów leczniczych zawierających finasteryd i dutasteryd.

Podstawy zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył, na podstawie danych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, wszczęcie względem produktów leczniczych zawierających finasteryd i dutasteryd procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE.
- PRAC dokonał przeglądu dostępnych danych w odniesieniu do występowania myśli i zachowań samobójczych w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających finasteryd i dutasteryd. Obejmowały one odpowiedzi przedłożone na piśmie przez podmioty odpowiedzialne, dane z badań klinicznych, ze zgłoszeń dobrowolnych i z literatury, dane niekliniczne, a także interwencje stron trzecich.
- Na podstawie ocenionych przypadków występowania myśli i zachowań samobójczych zgłoszonych dla finasterydu stosowanego doustnie PRAC potwierdził występowanie związku przyczynowo-skutkowego między stosowanym doustnie finasterydem a myślami samobójczymi. W związku z tym myśli samobójcze należy dodać jako działanie niepożądane leku do druków informacyjnych wszystkich produktów leczniczych zawierających finasteryd 1 mg albo finasteryd 5 mg do stosowania doustnego.
- PRAC zauważył, że druki informacyjne wszystkich produktów leczniczych zawierających finasteryd 1 mg albo finasteryd 5 mg do stosowania doustnego zawierają już ostrzeżenie dotyczące występowania zmian nastroju, w tym myśli samobójczych.
- PRAC stwierdził, że dysfunkcja seksualna (znane działanie niepożądane finasterydu) może potencjalnie przyczyniać się do występowania myśli samobójczych u niektórych pacjentów leczonych finasterydem 1 mg do stosowania doustnego, i zalecił uwzględnienie tego faktu w drukach informacyjnych tych produktów leczniczych.

- PRAC nie zidentyfikował wystarczających dowodów na występowanie związku między myślami samobójczymi a produktami leczniczymi zawierającymi dutasteryd. Jednak ze względu na wspólny mechanizm działania leków należących do klasy inhibitorów 5- α -reduktazy PRAC stwierdził, że do druków informacyjnych produktów leczniczych zawierających dutasteryd do stosowania doustnego jako środek ostrożności należy dodać ostrzeżenie dotyczące potencjalnego ryzyka zmian nastroju, w tym nastroju depresyjnego, depresji i — rzadziej — myśli samobójczych.
- PRAC zauważył, że większość przypadków myśli samobójczych odnotowano przy stosowaniu finasterydu w leczeniu łysienia androgenicznego, pomimo znacznie większej ekspozycji w przypadku leczenia łagodnego rozrostu gruczołu krokowego. PRAC zalecił zatem opracowanie karty pacjenta, która ma być dołączana do opakowania produktów leczniczych zawierających finasteryd 1 mg do stosowania doustnego, informującej pacjentów o ryzyku zmian nastroju, a także dysfunkcji seksualnej, która może przyczyniać się do wystąpienia tych reakcji, oraz zawierającej instrukcje dotyczące właściwego postępowania w przypadku ich wystąpienia. Ten dodatkowy środek minimalizacji ryzyka powinien być odzwierciedlony w planie zarządzania ryzykiem.
- PRAC nie zidentyfikował wystarczających dowodów na występowanie związku między myślami samobójczymi a produktami leczniczymi zawierającymi finasteryd do stosowania na skórę, wymagających zaktualizowania istniejącego już ostrzeżenia dotyczącego zmian nastroju.

W świetle powyższego Komitet stwierdza, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających finasteryd 1 mg, finasteryd 5 mg lub dutasteryd do stosowania doustnego pozostaje pozytywny pod warunkiem — w stosownych przypadkach — wprowadzenia ustalonych zmian do druków informacyjnych i podjęcia działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających finasteryd 1 mg, finasteryd 5 mg lub dutasteryd do stosowania doustnego.

Komitet uznaje również, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających finasteryd do stosowania na skórę pozostaje pozytywny, i zaleca utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Opinia CMDh

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z ogólnymi wnioskami Komitetu i uzasadnieniem zalecenia.

Wniosek ogólny

W rezultacie CMDh uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających finasteryd 1 mg, finasteryd 5 mg lub dutasteryd do stosowania doustnego pozostaje pozytywny pod warunkiem — w stosownych przypadkach — wprowadzenia zmian do druków informacyjnych oraz podjęcia działań i zastosowania warunków służących zminimalizowaniu ryzyka. W związku z tym CMDh zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających finasteryd 1 mg, finasteryd 5 mg lub dutasteryd do stosowania doustnego.

CMDh uznaje również, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających finasteryd do stosowania na skórę pozostaje pozytywny, i zaleca utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.