

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

Finasterida și dutasterida fac parte din clasa de inhibitori de 5-alfa reductază (5-ARI). 5-ARI blochează enzima 5-alfa-reductază, reducând conversia testosteronului la forma sa activă, dihidrotestosteron (DHT). DHT joacă un rol important în mai multe boli sau afecțiuni, inclusiv în alopecia androgenică de tip masculin (AAM) și în hiperplazia benignă a prostatei (HPB).

Comprimatele de Finasteridă 1 mg au fost autorizate în Uniunea Europeană (UE) în 1998 și sunt disponibile pentru administrare orală în tratamentul la bărbați cu vârste cuprinse între 18 și 41 de ani cu alopecie de tip masculin în stadiu incipient (numită și AAM). Începând cu 2020, finasterida este autorizată și pentru uz topic, în special pentru administrare cutanată sub formă de soluție de pulverizare în concentrație de 2,275 mg/ml, cu aceeași indicație. În scopul acestor concluzii științifice, termenii „uz topic” și „administrare cutanată” se folosesc ca sinonime. În plus, finasterida este autorizată la o concentrație de 5 mg pentru administrare orală în tratamentul simptomatic al HPB și pentru prevenirea evenimentelor urologice începând din 1992. Finasterida 5 mg pentru administrare orală este autorizată și în asociere cu sildenafil, un inhibitor de fosfodiesterază 5 sau cu tamsulosin, un alfa-blocant, în aceleași indicații.

În UE, capsulele de dutasteridă 0,5 mg au fost autorizate în 2001 pentru administrare orală și sunt indicate în gestionarea HPB simptomatică pentru a atenua simptomele și a reduce riscul de retenție urinară acută și nevoia potențială de intervenție chirurgicală. Dutasterida este autorizată și în asociere cu tamsulosin pentru aceeași indicație.

Pe baza datelor evaluate în cadrul procedurii, expunerea cumulativă a pacienților la nivel mondial este estimată la 270 756 672,5 ani-pacient pentru medicamentele care conțin finasteridă utilizate în monoterapie și la 82 197 163,81 ani-pacient pentru medicamentele care conțin dutasteridă utilizate în monoterapie. Pe baza datelor din cea mai recentă procedură de evaluare unică a raportului periodic actualizat privind siguranța (PSUSA) pentru finasteridă (punct de blocare a datelor: 31 august 2023), se estimează că expunerea cumulată a pacienților pentru medicamentele care conțin finasteridă 5 mg cu administrare orală este de trei ori mai mare decât pentru medicamentele care conțin finasteridă 1 mg cu administrare orală.

Deși riscul de tulburări psihiatrice era deja cunoscut pentru medicamentele care conțin finasteridă, o procedură de variație a repartizării sarcinilor (SE/H/xxx/WS/728) a concluzionat în 2024 cu privire la includerea ideății suicidare ca reacție adversă la medicament în informațiile referitoare la medicament cu privire la medicamentele originale care conțin finasteridă 1 mg (Propecia) și finasteridă 5 mg (Proscar) cu administrare orală cu frecvență „necunoscută”.

În Franța, începând din 2019 au fost implementate măsuri de reducere la minimum a riscurilor de tulburări psihiatrice și sexuale asociate cu finasteridă 1 mg pentru administrare orală (și anume o atenționare pe ambalajul exterior, o fișă cu informații pentru pacient, o secțiune specială pe site-ul agenției naționale și informații directe prin e-mail pentru medici). Cu toate acestea, la nivel național se raportează în continuare cazuri de tulburări psihiatrice, inclusiv ideăție suicidară și disfuncție sexuală. Prin urmare, Franța a considerat necesar să se reevalueze toate datele disponibile despre ideăția suicidară și suicid legate de medicamentele care conțin finasteridă 1 mg cu administrare orală și impactul lor asupra raportului beneficiu-risc al acestor medicamente. De asemenea, Franța a considerat că obiectul reevaluării trebuie să includă și medicamente care conțin finasteridă 5 mg, precum și medicamente care conțin dutasteridă, având în vedere mecanismul de acțiune comun pentru clasa 5-ARI.

La 13 septembrie 2024, Franța (ANSM) a declanșat o procedură în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin

finasteridă și dutasteridă și să emită o recomandare în care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate.

La 8 mai 2025, PRAC a adoptat o recomandare, care a fost apoi examinată de CMDh, în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

PRAC a analizat toate datele disponibile în legătură cu motivele de îngrijorare privind siguranța legate de ideea suicidară și comportamentele suicidare asociate cu utilizarea de medicamente care conțin finasteridă și dutasteridă. Printre acestea s-au numărat răspunsurile transmise în scris de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, date din studiile clinice intervenționale, din raportări spontane și din literatura de specialitate, date neclinice, precum și intervenții ale terților.

Atât finasterida, cât și dutasterida fac parte din clasa 5-ARI. Ca atare, ambele inhibă 5-alfa-reductaza (5-ARI) de tip II, reducând astfel conversia testosteronului în DHT. Evaluarea a remarcat, de asemenea, că 5-ARI poate juca un rol în reacțiile adverse neuropsihiatrice prin modificarea steroizilor neuroactivi și a metabolizilor lor. Cu toate acestea, efectele neuropsihiatrice ale 5-ARI nu sunt încă pe deplin caracterizate.

Datele neclinice analizate în contextul acestei proceduri nu au permis să se tragă concluzii. Rezultatele obținute din studii sunt inconsecvente și, având în vedere dozele mari utilizate (mai mari decât doza zilnică maximă recomandată la om) și căile de administrare non-orală utilizate, relevanța clinică și traductabilitatea acestor rezultate la om rămân limitate și incerte.

Eficacitatea medicamentelor care conțin finasteridă și dutasteridă în indicațiile autorizate este considerată bine stabilită și nu a fost pusă la îndoială în această procedură. Eficacitatea a fost demonstrată anterior în mai multe studii și nu s-au identificat date noi privind eficacitatea în cursul acestei reexaminări.

Pe baza următoarelor date privind siguranța, au fost trase concluzii pentru fiecare substanță și cale de administrare, ceea ce a dus la o evaluare generală a raportului beneficiu-risc pentru fiecare formulare.

Medicamente care conțin finasteridă 1 mg, pentru administrare orală

Pe baza revizuirii datelor de siguranță, studiile clinice pentru finasteridă 1 mg cu administrare orală nu au raportat evenimente adverse legate de suicid.

Din cele 739 de cazuri identificate în EudraVigilance (EV) atât pentru finasteridă, cât și pentru dutasteridă, analiza EV a identificat 313 cazuri unice care implicau finasteridă orală (sub formă de 1 mg, 5 mg sau în concentrație nespecificată). 15 dintre ele au fost evaluate ca fiind probabil legate, din care 14 cazuri au fost raportate pentru finasteridă 1 mg, inclusiv un caz fatal. S-a constatat un de-challenge pozitiv în 11 cazuri care implicau finasteridă 1 mg. În plus, au fost evaluate 298 cazuri care implicau finasteridă orală (sub formă de 1 mg, 5 mg sau în concentrație nespecificată) ca fiind posibil conexate, din care 248 au raportat utilizarea finasteridei 1 mg. Aceste rezultate sunt considerate favorabile unei asocieri cauzale între finasterida administrată pe cale orală și ideea suicidară. Prin urmare, PRAC a confirmat o asocieri cauzală între finasterida administrată pe cale orală și ideea suicidară, iar aceasta din urmă trebuie menționată ca reacție adversă la medicament în informațiile referitoare la medicamentele care conțin finasteridă 1 mg pentru administrare orală, cu frecvență „necunoscută”. PRAC a remarcat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin finasteridă 1 mg pentru administrare orală conțin deja o avertizare privind modificările de dispoziție, inclusiv ideea suicidară.

În literatura de specialitate, studiile au sugerat o creștere a riscului de suicid cu finasteridă 1 mg. Cu toate acestea, limitările semnificative nu au permis să se tragă concluzii definitive.

În ceea ce privește factorii de risc care ar putea mări riscul de ideeație suicidară și de comportamente suicidare, revizuirea literaturii științifice nu a permis să se tragă concluzii definitive. Cu toate acestea, pe baza datelor disponibile din literatura de specialitate privind AAM, împreună cu datele din analiza EV, rezultatele au sugerat că disfuncția sexuală poate juca un rol contributiv în ideeația suicidară la unii pacienți tratați cu finasteridă în indicația AAM. Prin urmare, PRAC a concluzionat că aceste informații ar trebui să se reflecte în informațiile referitoare la produs referitoare la aceste medicamente.

PRAC a observat că majoritatea cazurilor de ideeație suicidară au fost raportate în urma tratamentului cu finasteridă pentru AAM, în pofida unei expuneri considerabil mai mari în urma tratamentului pentru HPB. Pentru a spori gradul de conștientizare în rândul pacienților, PRAC a recomandat introducerea unui card pentru pacienți, care să fie disponibil în ambalaj, pentru a informa pacienții cu privire la riscurile de modificări de dispoziție, și anume ideeație suicidară (reflectată deja în informațiile referitoare la medicamentele care conțin finasteridă 1 mg cu administrare orală), precum și cu privire la disfuncția sexuală care ar putea contribui la aceste reacții, și furnizarea de instrucțiuni privind modul adecvat de acțiune dacă apar aceste reacții.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin finasteridă 1 mg cu administrare orală rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite ale informațiilor referitoare la medicament și ale măsurilor de reducere la minimum a riscurilor, astfel cum se descrie mai sus.

Medicamente care conțin finasteridă 5 mg, pentru administrare orală

Pe baza revizuirii datelor privind siguranța, studiile clinice pentru finasteridă 5 mg nu au raportat evenimente adverse legate de sinucidere.

Din analiza EV, 15 cazuri unice care au implicat finasteridă cu administrare orală au fost evaluate ca fiind probabil corelate, inclusiv un caz raportat cu finasteridă 5 mg. A fost identificat un caz probabil care a raportat întreruperea administrării de finasteridă 5 mg în HPB. Din cele 298 de cazuri care implică finasteridă administrată pe cale orală (fie sub formă de 1 mg, 5 mg, fie cu concentrație nespecificată) evaluate ca fiind posibil conexe, 15 cazuri au raportat utilizarea finasteridei 5 mg. Aceste constatări sunt considerate favorabile unei asocieri cauzale între finasterida orală și ideeația suicidară. Prin urmare, PRAC a confirmat existența unei legături de cauzalitate între finasterida administrată pe cale orală și ideeația suicidară, iar aceasta din urmă trebuie menționată ca reacție adversă la medicament în informațiile referitoare la medicamentele care conțin finasteridă 5 mg pentru administrare orală, cu frecvență „necunoscută”. PRAC a remarcat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin finasteridă 5 mg pentru administrare orală conțin deja o atenționare privind modificările de dispoziție, inclusiv ideeația suicidară.

În literatura de specialitate, studiile referitoare la HPB nu au constatat un risc crescut de suicid pentru finasteridă 5 mg, cu excepția unui studiu la care au participat utilizatori de finasteridă atât pentru AAM, cât și pentru HPB și care a raportat un risc de suicid la rate cumulate. Datele limitate ale studiului privind riscul de suicid au făcut însă imposibil să se tragă concluzii cu privire la forța dovezilor. Pe baza literaturii de specialitate analizate, riscul mai mic de ideeație suicidară observat la pacienții care iau finasteridă 5 mg în comparație cu cei care iau finasteridă 1 mg este în continuare neexplicat.

Nu s-au identificat dovezi specifice pentru finasterida 5 mg asociată în doză fixă cu tadalafil sau tamsulosin pentru administrare orală. Deoarece aceste combinații în doză fixă sunt autorizate pentru aceeași indicație ca finasterida 5 mg cu o singură componentă, ele trebuie să urmeze aceleași recomandări.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin finasteridă 5 mg pentru administrare orală rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la medicament, astfel cum sunt descrise mai sus.

Medicamente care conțin dutasteridă, pentru administrare orală

Deși în studiile clinice s-au raportat evenimente adverse legate de comportamentul suicidar asociat cu administrarea de dutasteridă și dutasteridă în doză fixă cu tamsulosin, nu s-a identificat niciun dezechilibru în ceea ce privește evenimentele legate de comportamentul suicidar comparativ cu placebo sau cu alte brațe de tratament cu care a fost comparat.

Din cele 739 de cazuri identificate în analiza EV atât pentru finasteridă, cât și pentru dutasteridă, doar un singur caz a fost raportat cu dutasteridă și evaluat ca fiind probabil corelat. În plus, 12 cazuri au fost evaluate ca posibil legate de dutasteridă, unul dintre ele vizând atât utilizarea dutasteridei, cât și a finasteridei.

În ceea ce privește literatura de specialitate, nu s-au identificat date care să indice un risc crescut de suicid asociat cu dutasterida.

Pe baza datelor analizate în cadrul procedurii, PRAC nu a identificat dovezi suficiente care să asocieze ideea suicidară cu medicamentele care conțin dutasteridă. Cu toate acestea, pe baza mecanismului comun de acțiune al medicamentelor din clasa 5-ARI, PRAC a fost de acord că trebuie inclusă în informațiile referitoare la produs pentru medicamentele care conțin dutasteridă, ca măsură de precauție, o atenționare referitoare la un risc potențial de modificări ale dispoziției, și anume dispoziție depresivă, depresie și, mai puțin frecvent, ideea suicidară.

Nu s-au cules dovezi specifice pentru dutasteridă în combinație în doză fixă cu tamsulosin pentru administrare orală. Având în vedere că aceste medicamente sunt autorizate pentru aceeași indicație ca medicamentele care conțin dutasteridă monocomponentă, ele trebuie să urmeze aceleași recomandări.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin dutasteridă pentru administrare orală rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la medicament, astfel cum sunt descrise mai sus.

Medicamente care conțin finasteridă, pentru administrare cutanată

Nu s-au identificat date relevante din literatura de specialitate cu privire la riscul de ideea suicidară și comportament suicidar asociat cu utilizarea topică a finasteridei.

În plus, în analiza EV nu au fost identificate cazuri posibile sau probabile legate de finasteridă cu administrare topică în monoterapie (adică fără utilizarea finasteridei pentru administrare orală ca confounder), iar în studiile clinice și non-clinice nu s-au raportat evenimente adverse legate de suicid.

Datele din literatura de specialitate au demonstrat o expunere sistemică mai mică în comparație cu finasterida pentru administrare orală, deși nu se exclude complet riscul de reacții adverse sistemice la medicament. PRAC a constatat că informațiile referitoare la medicamentele care conțin finasteridă pentru administrare cutanată conțin deja o atenționare referitoare la modificările de dispoziție asociate cu finasterida 1 mg pentru administrare orală, și anume ideea suicidară, precum și posibilitatea expunerii sistemice la finasterida pentru uz topic. Având în vedere dovezile insuficiente pentru a confirma o asociere cauzală între finasterida topică și riscul de ideea suicidară, precum și atenționarea existentă în informațiile referitoare la medicament, referitoare la riscurile de modificări ale dispoziției asociate cu utilizarea finasteridei administrată pe cale orală, PRAC a fost de acord că nu se consideră necesară actualizarea informațiilor referitoare la medicament pentru finasteridă cu administrare cutanată.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin finasteridă pentru administrare cutanată rămâne favorabil și că nu se justifică nicio modificare a informațiilor referitoare la medicament pe baza datelor evaluate în cadrul procedurii.

Toate medicamentele care conțin finasteridă și dutasteridă

De asemenea, s-a convenit să se adreseze o comunicare directă profesioniștilor din domeniul sănătății (DHPC), împreună cu un plan de comunicare pentru a informa cadrele medicale relevante cu privire la noile măsuri de reducere la minimum a riscului de ideeație suicidară pentru medicamentele care conțin finasteridă și dutasteridă.

Motivele recomandării PRAC

Întrucât:

- PRAC a luat în considerare procedura prevăzută la articolul 31 din Directiva 2001/83/CE care rezultă din datele de farmacovigilență privind medicamentele care conțin finasteride- și dutasteride.
- PRAC a analizat datele disponibile în legătură cu ideeația suicidară și comportamentele suicidare asociate utilizării medicamentelor care conțin finasteridă și dutasteridă. Acestea au inclus răspunsurile transmise în scris de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, date din studiile clinice, raportări spontane și literatura de specialitate, date neclinice, precum și intervenții ale terților.
- Pe baza cazurilor evaluate de ideeație suicidară sau de comportamente suicidare în legătură cu finasterida cu administrare orală, PRAC a confirmat o asociere cauzală între finasterida cu administrare orală și ideeația suicidară. Prin urmare, în informațiile referitoare la toate medicamentele care conțin finasteridă 1 mg sau finasteridă 5 mg pentru administrare orală, ideeația suicidară trebuie menționată ca reacție adversă la medicament.
- PRAC a constatat că informațiile referitoare la medicament pentru toate medicamentele care conțin finasteridă 1 mg sau finasteridă 5 mg pentru administrare orală conțin deja o atenționare privind modificările de dispoziție, inclusiv ideeația suicidară.
- PRAC a concluzionat că disfuncția sexuală (o reacție adversă cunoscută a finasteridei) poate contribui la ideeația suicidară la unii pacienți tratați cu finasteridă 1 mg pentru administrare orală și a recomandat ca acest lucru să se reflecte în informațiile referitoare la medicament ale acestor medicamente.
- PRAC nu a identificat dovezi suficiente care să asocieze ideeația suicidară cu medicamentele care conțin dutasteridă. Cu toate acestea, pe baza mecanismului comun de acțiune al medicamentelor care fac parte din clasa inhibitorilor de 5 -alfa reductază, PRAC a fost de acord ca o atenționare care să facă referire la un risc potențial de modificări ale dispoziției, și anume de dispoziție depresivă, depresie și, mai puțin frecvent, ideeație suicidară, să fie menționată, ca măsură de precauție, în informațiile referitoare la medicament pentru medicamentele care conțin dutasteridă pentru administrare orală.
- PRAC a constatat că majoritatea cazurilor de ideeație suicidară au fost raportate în urma tratamentului cu finasteridă pentru alopecie androgenetică, în pofida unei expuneri considerabil mai mari în urma tratamentului hiperplaziei benigne de prostată. Prin urmare, PRAC a recomandat furnizarea unui card pentru pacienți pentru medicamentele care conțin finasteridă 1 mg pentru administrare orală, care să fie introdus în interiorul ambalajului, pentru a informa pacienții cu privire la riscurile de modificări de dispoziție, precum și de disfuncție sexuală care

ar putea contribui la aceste reacții, precum și furnizarea de instrucțiuni cu privire la acțiunile adecvate pe care să le urmeze dacă apar aceste reacții. Această măsură suplimentară de reducere la minimum a riscurilor trebuie să se reflecte într-un plan de management al riscurilor.

- PRAC nu a identificat dovezi suficiente care să asocieze ideea suicidară cu medicamente care conțin finasteridă pentru administrare cutanată, fapt ce ar determina actualizarea atenționării existente cu privire la modificările de dispoziție.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin finasteridă 1 mg, finasteridă 5 mg sau dutasteridă pentru administrare orală rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite cu privire la informațiile referitoare la medicament și a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor, după caz.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin finasteridă 1 mg, finasteridă 5 mg sau dutasteridă pentru administrare orală.

Comitetul consideră, de asemenea, că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin finasteridă pentru utilizare cutanată rămâne favorabil și recomandă menținerea autorizațiilor de punere pe piață.

Poziția CMDh

În urma analizării recomandării PRAC, CMDh a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Concluzie generală

În consecință, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin finasteridă 1 mg, finasteridă 5 mg sau dutasteridă, pentru administrare orală, rămâne favorabil, sub rezerva modificării informațiilor referitoare la medicament, a măsurilor de reducere la minimum a riscurilor și a afecțiunii, după caz. Prin urmare, CMDh recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru medicamentele care conțin finasteridă 1 mg, finasteridă 5 mg sau dutasteridă, pentru administrare orală.

CMD consideră, de asemenea, că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin finasteridă pentru utilizare cutanată rămâne favorabil și recomandă menținerea autorizațiilor de punere pe piață.