

Príloha II
Vedecké závery

Vedecké závery

Finasterid a dutasterid patria do triedy inhibítorov 5-alfa-reduktázy (5-ARI). 5-ARI blokuje enzým 5-alfa-reduktázy, čím sa zníži premena testosterónu na jeho aktívnu formu, dihydrotestosterón (DHT). DHT zohráva dôležitú úlohu pri viacerých chorobách alebo ochoreniach vrátane mužskej androgenetickej alopecie (MAA) a benígnej hyperplázie prostaty (BPH).

Tableta lieku Finasterid 1 mg bola v Európskej únii (EÚ) povolená v roku 1998 a je k dispozícii na perorálne použitie na liečbu mužov vo veku od 18 do 41 rokov so vzorcom vypadávania vlasov u mužov v ranom štádiu (známym aj ako MAA). Od roku 2020 je finasterid povolený aj na lokálne použitie, najmä na kožné použitie ako kožný rozprašovací roztok so silou 2,275 mg/ml s rovnakou indikáciou. Na účely týchto vedeckých záverov sa pojmy „lokálne použitie“ a „kožné použitie“ používajú zameniteľne. Okrem toho je od roku 1992 finasterid povolený so silou 5 mg na perorálne použitie na symptomatickú liečbu BPH a na prevenciu urologických udalostí. Finasterid 5 mg na perorálne použitie je tiež povolený v kombinácii so sildenafilom, inhibítorom fosfodiesterázy 5 alebo tamsulozínom, alfa-blokátorom, v tých istých indikáciách.

V EÚ bol dutasterid 0,5 mg kapsula povolený v roku 2001 na perorálne použitie a je indikovaný na liečbu symptomatickej BPH na zmiernenie príznakov a zníženie rizika akútnej retencie moču a potenciálnej potreby chirurgického zákroku. Liek Dutasteride je povolený aj v kombinácii s tamsulozínom pre rovnakú indikáciu.

Na základe údajov posúdených v rámci tohto postupu sa kumulatívna expozícia pacientov na celom svete odhaduje na 270 756 672,5 paciento-roka v prípade liekov obsahujúcich finasterid používaných ako monoterapia a na 82 197 163,81 paciento-roka v prípade liekov obsahujúcich dutasterid používaných ako monoterapia. Na základe údajov z najnovšieho postupu jednotného posúdenia periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti (PSUSA) pre finasterid (uzavretie správy: 31. augusta 2023) sa odhaduje, že kumulatívna expozícia pacientov v prípade liekov obsahujúcich finasterid 5 mg na perorálne použitie je trikrát vyššia ako v prípade liekov obsahujúcich finasterid 1 mg na perorálne použitie.

Zatiaľ čo riziko psychiatrických porúch je už známe v prípade liekov obsahujúcich finasterid, v roku 2024 bol ukončený postup zmeny pracovného zaradenia (SE/H/xxxx/WS/728), ktorý sa týkal zaradenia samovražedných myšlienok ako nežiaducej reakcie do informácie o lieku v prípade liekov, ktoré sú originálnymi liekmi obsahujúcimi finasterid 1 mg (Propecia) a finasterid 5 mg (Proscar) na perorálne použitie s frekvenciou „neznáma“.

Vo Francúzsku sa od roku 2019 vykonávajú opatrenia na minimalizáciu rizík v súvislosti s rizikami psychiatrických a sexuálnych porúch spojených s finasteridom 1 mg na perorálne použitie (vrátane upozornenia na vonkajšom obale, informačného listu pre pacienta, osobitnej časti na webovom sídle národnej agentúry a priamych e-mailových informácií pre lekárov). Na vnútroštátnej úrovni sú však stále hlásené prípady psychiatrických porúch vrátane samovražedných myšlienok a sexuálnej dysfunkcie. Francúzsko preto považovalo za potrebné prehodnotiť všetky dostupné údaje o samovražedných myšlienkach a samovražde súvisiace s liekmi obsahujúcimi finasterid 1 mg na perorálne použitie a ich vplyv na pomer prínosu a rizika týchto liekov. Francúzsko tiež usúdilo, že preskúmanie má zahŕňať lieky obsahujúce finasterid v dávke 5 mg, ako aj lieky obsahujúce dutasterid vzhľadom na mechanizmus účinku spoločný pre triedu 5-ARI.

Dňa 13. septembra 2024 Francúzsko (ANSM) začalo postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z farmakovigilančných údajov a požiadalo výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich finasterid a dutasterid a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Výbor PRAC prijal 8. mája 2025 odporúčanie, ktoré následne posúdila koordinačná skupina CMDh v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Výbor PRAC vzal na vedomie všetky dostupné údaje v súvislosti s obavami o bezpečnosti týkajúcimi sa samovražedných myšlienok a správania súvisiacich s používaním liekov obsahujúcich finasterid a dutasterid. To zahŕňalo odpovede predložené držiteľmi povolenia na uvedenie na trh v písomnej forme, údaje z klinických skúšaní, zo spontánneho podávania správ a z literatúry, neklinické údaje, ako aj intervencie tretích strán.

Finasterid aj dutasterid patria do triedy 5-ARI. Obe ako také inhibujú 5-alfa-reduktázu typu II (5-AR), čím sa znižuje konverzia testosterónu na DHT. V preskúmaní sa tiež konštatovalo, že 5-ARI môže zohrávať úlohu pri neuropsychiatrických vedľajších účinkoch zmenou neuroaktívnych steroidov a ich metabolitov. Neuropsychiatrické účinky 5-ARI však ešte neboli úplne charakterizované.

Na základe neklinických údajov preskúmaných v kontexte tohto postupu nebolo možné vyvodiť závery. Zistenia v jednotlivých štúdiách nie sú konzistentné a vzhľadom na použité vysoké dávky (vyššie ako odporúčaná maximálna denná dávka u ľudí) a použité iné ako perorálne spôsoby liečby je klinický význam a prenosnosť týchto výsledkov na ľudí naďalej obmedzený a neistý.

Účinnosť liekov obsahujúcich finasterid a dutasterid v schválených indikáciách sa považuje za preukázanú a v tomto postupe nebola spochybnená. Účinnosť sa predtým preukázala vo viacerých štúdiách a počas tohto preskúmania sa nezistili žiadne nové údaje o účinnosti.

Na základe týchto bezpečnostných údajov boli vyvodené závery pre každú látku a cestu podania, čo viedlo k celkovému hodnoteniu pomeru prínosu a rizika pre každý prípravok.

Lieky obsahujúce finasterid 1 mg, na orálne použitie

Na základe preskúmania údajov o bezpečnosti neboli v klinických skúšaniach lieku Finasterid 1 mg na perorálne použitie hlásené žiadne nežiaduce udalosti súvisiace so samovraždou.

Zo 739 prípadov zistených v systéme EudraVigilance (EV) pre finasterid aj dutasterid sa v analýze EV identifikovalo 313 jedinečných prípadov zahŕňajúcich perorálny finasterid (buď ako 1 mg, 5 mg alebo s nešpecifikovanou silou). 15 z nich bolo posúdených ako pravdepodobne súvisiacich, pričom 14 z týchto prípadov bolo hlásených v súvislosti s finasteridom v dávke 1 mg vrátane jedného smrteľného prípadu. Pozitívna dechallenge sa zistila v 11 prípadoch zahŕňajúcich finasterid v dávke 1 mg. Okrem toho sa 298 prípadov týkajúcich sa perorálneho finasteridu (buď ako 1 mg, 5 mg alebo s nešpecifikovanou silou) hodnotilo ako majúce možnú súvislosť vrátane 248 týchto prípadov uvádzajúcich použitie finasteridu v dávke 1 mg. Tieto zistenia sa považujú za podporné vzhľadom na príčinnú súvislosť medzi perorálnym finasteridom a samovražednými myšlienkami. Výbor PRAC preto potvrdil príčinnú súvislosť medzi perorálnym finasteridom a samovražednými myšlienkami, ktoré sa má zohľadniť ako nežiaduci účinok lieku v informácii o lieku pre lieky obsahujúce finasterid 1 mg na perorálne použitie s frekvenciou „neznáme“. Výbor PRAC poznamenal, že informácia o lieku pre lieky obsahujúce finasterid 1 mg na perorálne použitie už obsahuje upozornenie týkajúce sa zmien nálady vrátane samovražedných myšlienok.

Štúdie v literatúre poukazujú na zvýšené riziko samovraždy pri finasteride v dávke 1 mg. Významné obmedzenia však bránia vyvodeniu konečných záverov.

Pokiaľ ide o rizikové faktory, ktoré by mohli zvýšiť riziko vzniku samovražedných myšlienok a správania, preskúmanie vedeckej literatúry neumožnilo vyvodiť konečné závery. Na základe dostupných údajov z literatúry o mužskej androgenetickej alopecii spolu s údajmi z analýzy EV však zistenia naznačujú, že

sexuálna dysfunkcia môže u niektorých pacientov liečených finasteridom v indikácii mužskej androgenetickej alopecie zohrávať prispievajúcu úlohu pri samovražedných myšlienkach. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že tieto informácie majú byť uvedené v informáciách o lieku pre tieto lieky.

Výbor PRAC poznamenal, že väčšina prípadov samovražedných myšlienok bola hlásená po liečbe finasteridom v prípade mužskej androgenetickej alopecie, a to aj napriek podstatne väčšej expozícii v dôsledku liečby BPH. S cieľom zvýšiť informovanosť pacientov výbor PRAC odporučil zaviesť v balení kartu pacienta, ktorá bude informovať pacientov o rizikách zmien nálady vrátane samovražedných myšlienok (ktoré sa už odzrkadľujú v informácii o lieku pre lieky obsahujúce finasterid v dávke 1 mg na perorálne použitie), ako aj o sexuálnej dysfunkcii, čo môže prispieť k týmto reakciám, a poskytnúť pokyny o vhodnom spôsobe reakcie, ak by k nim došlo.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich finasterid 1 mg na perorálne použitie zostáva priaznivý s výhradou dohodnutých zmien v informácii o lieku a opatrení na minimalizáciu rizík, ako sa uvádza vyššie.

Lieky obsahujúce finasterid 5 mg na orálne použitie

Na základe preskúmania údajov o bezpečnosti neboli v klinickom skúšaní pre finasterid 5 mg hlásené žiadne nežiaduce udalosti súvisiace so samovraždou.

Z analýzy EV vyplynulo, že 15 jedinečných prípadov týkajúcich sa perorálneho finasteridu bolo vyhodnotených ako pravdepodobne súvisiacich vrátane jedného prípadu hláseného pri finasteride 5 mg. Jeden pravdepodobný prípad nahlásenia dechallenge bol identifikovaný pre finasterid 5 mg pri BPH. Z 298 prípadov zahŕňajúcich perorálny finasterid (buď v dávke 1 mg, 5 mg, alebo s nešpecifikovanou silou), ktoré boli posúdené ako potenciálne súvisiace, v 15 prípadoch sa nahlásilo použitie finasteridu 5 mg. Tieto zistenia sa považujú za podporujúce príčinnú súvislosť medzi perorálnym finasteridom a samovražednými myšlienkami. Výbor PRAC preto potvrdil príčinnú súvislosť medzi perorálnym finasteridom a samovražednými myšlienkami, ktorá sa má zohľadniť ako nežiaduci účinok lieku v informácii o lieku pre lieky obsahujúce finasterid 5 mg na perorálne použitie s frekvenciou „neznáme“. Výbor PRAC poznamenal, že informácia o lieku pre lieky obsahujúce finasterid 5 mg na perorálne použitie už obsahuje upozornenie o zmenách nálady vrátane samovražedných myšlienok.

V literatúre sa v štúdiách týkajúcich sa BPH nezistilo zvýšené riziko samovraždy pri finasteride 5 mg, s výnimkou jednej štúdie, ktorá zahŕňala používateľov finasteridu v prípade MAA aj BPH a uvádzala riziko samovražd pri súhrnných množstvách. Obmedzené údaje zo štúdie o riziku samovraždy však zabránili akémukoľvek záveru o sile dôkazov. Nižšie riziko samovražedných myšlienok pozorované u pacientov užívajúcich finasterid 5 mg v porovnaní s pacientmi užívajúcimi finasterid 1 mg zostáva na základe preskúmanej literatúry nevysvetlené.

V prípade finasteridu 5 mg v fixnej kombinácii dávok s tadalafilom alebo tamsulozínom na perorálne použitie neboli zistené žiadne konkrétne dôkazy. Keďže tieto kombinácie pevných dávok sú povolené pre rovnakú indikáciu ako finasterid 5 mg monozložky, majú sa riadiť rovnakými odporúčaniami.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich finasterid 5 mg na perorálne použitie zostáva priaznivý s výhradou dohodnutých zmien v informácii o lieku, opísaných vyššie.

Lieky obsahujúce dutasterid, na perorálne použitie

Hoci boli v klinických skúšaní s dutasteridom a dutasteridom v kombinácii s pevnou dávkou s tamsulozínom hlásené nežiaduce udalosti súvisiace so samovražednými sklonmi, v porovnaní so skupinami, ktoré sa liečili placebom alebo iným porovnávacím liekom, sa nezistila nerovnováha pri udalostiach súvisiacich so samovražednými sklonmi.

Zo 739 prípadov identifikovaných v analýze EV pre finasterid aj dutasterid bol nahlásený len jeden prípad pri užívaní dutasteridu, ktorý bol vyhodnotený ako pravdepodobne súvisiaci. Okrem toho, 12 prípadov bolo posúdených ako prípady pravdepodobne súvisiace s dutasteridom, pričom jeden z nich zahŕňal použitie dutasteridu aj finasteridu.

Pokiaľ ide o literatúru, neboli zistené žiadne údaje, ktoré by naznačovali zvýšené riziko samovraždy spojené s dutasteridom.

Na základe údajov preskúmaných v rámci tohto konania výbor PRAC nezistil dostatočné dôkazy, ktoré by spájali samovražedné myšlienky s liekmi obsahujúcimi dutasterid. Na základe spoločného mechanizmu účinku liekov patriacich do triedy 5-ARI PRAC však súhlasil s tým, že v informácii o lieku pre lieky obsahujúce dutasterid má byť ako preventívne opatrenie uvedené upozornenie týkajúce sa potenciálneho rizika zmien nálady vrátane depresívnej nálady, depresie a menej často samovražedných myšlienok.

Neboli zhromaždené žiadne konkrétne dôkazy o dutasteride v pevnej kombinácii dávok s tamsulozínom na perorálne použitie. Keďže tieto lieky sú povolené na rovnakú indikáciu ako dutasteridový monokomponent, majú sa riadiť rovnakými odporúčaniami.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich dutasterid na orálne použitie zostáva priaznivý s výhradou dohodnutých zmien v informácii o lieku, opísaných vyššie.

Lieky obsahujúce finasterid, na kožné použitie

Neboli zistené žiadne relevantné údaje z literatúry týkajúce sa rizika samovražedných myšlienok a správania pri lokálne pôsobiacom finasteride.

Okrem toho neboli v analýze EV identifikované žiadne možné alebo pravdepodobné prípady súvisiace s finasteridom na lokálne použitie v monoterapii (t. j. bez použitia finasteridu na perorálne použitie ako matúceho faktora) a v klinických skúšaníach a neklinických štúdiách neboli hlásené žiadne nežiaduce udalosti súvisiace so samovraždou.

Údaje z literatúry preukázali nižšie systémové vystavenie v porovnaní s finasteridom v prípade perorálneho použitia, hoci to úplne nevylučuje riziko systémových nežiaducich reakcií na liek. Výbor PRAC poznamenal, že informácie o lieku pre lieky obsahujúce finasterid na kožné použitie už obsahujú upozornenie týkajúce sa zmien nálady v súvislosti s finasteridom v dávke 1 mg na perorálne použitie vrátane samovražedných myšlienok, ako aj možnosti systémového vystavenia finasteridu na lokálne použitie. Vzhľadom na nedostatočné dôkazy na potvrdenie príčinnej súvislosti medzi lokálnym finasteridom a rizikom samovražedných myšlienok a existujúce upozornenie v informácii o lieku týkajúce sa rizík zmien nálady spojených s používaním perorálneho finasteridu výbor PRAC súhlasil s tým, že nie je potrebná žiadna aktualizácia informácie o lieku pre finasterid na kožné použitie.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich finasterid na kožné použitie ostáva priaznivý a že na základe údajov posúdených v rámci tohto postupu nie je potrebná žiadna zmena v informácii o lieku.

Všetky lieky obsahujúce finasterid a dutasterid

Bolo tiež schválené priame oznámenie zdravotníckym pracovníkom (DHPC) spolu s plánom komunikácie na informovanie príslušných zdravotníckych pracovníkov o nových opatreniach na minimalizovanie rizika samovražedných myšlienok pri liekoch obsahujúcich finasterid a dutasterid.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže:

- Výbor PRAC zvážil postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z farmakovigilančných údajov o liekoch obsahujúcich finasterid a dutasterid.
- Výbor PRAC preskúmal dostupné údaje týkajúce sa samovražedných myšlienok a správania spojeného s používaním liekov obsahujúcich finasterid a dutasterid. Patrili k nim odpovede, ktoré písomne predložili držitelia povolenia na uvedenie na trh, údaje z klinických skúšaní, spontánnych hlásení a literatúry, neklinické údaje, ako aj intervencie tretích strán.
- Na základe vyhodnotených prípadov samovražedných myšlienok alebo samovražedného správania hlásených v súvislosti s perorálnym finasteridom výbor PRAC potvrdil príčinnú súvislosť medzi perorálnym finasteridom a samovražednými myšlienkami. Samovražedné myšlienky sa preto majú uviesť ako nežiaduca reakcia na liek v informácii o lieku pre všetky lieky obsahujúce finasterid v dávke 1 mg alebo finasterid v dávke 5 mg na perorálne použitie.
- Výbor PRAC konštatoval, že informácie o lieku pre všetky lieky obsahujúce finasterid v dávke 1 mg alebo finasterid v dávke 5 mg na perorálne použitie už obsahujú upozornenie na zmeny nálady vrátane samovražedných myšlienok.
- Výbor PRAC dospel k záveru, že sexuálna dysfunkcia (známa nežiaduca reakcia finasteridu) môže potenciálne prispieť k samovražedným myšlienkam u niektorých pacientov liečených finasteridom 1 mg na perorálne použitie, a odporučil, aby sa to zohľadnilo v informácii o lieku pre tieto lieky.
- Výbor PRAC neuviedol dostatočné dôkazy, ktoré by spájali samovražedné myšlienky s liekmi obsahujúcimi dutasterid. Na základe spoločného mechanizmu účinku liekov patriacich do triedy inhibítorov 5-alfa-reduktázy však výbor PRAC súhlasil s tým, že v informáciách o lieku pre lieky obsahujúce dutasterid na perorálne použitie sa má v rámci preventívneho opatrenia uvádzať upozornenie týkajúce sa potenciálneho rizika zmien nálady vrátane depresívnej nálady, depresie a menej často samovražedných myšlienok.
- Výbor PRAC poznamenal, že väčšina prípadov samovražedných myšlienok bola hlásená po liečbe finasteridom pri androgénnej alopecii, a to aj napriek podstatne väčšej expozícii v dôsledku liečby benígnej hyperplázie prostaty. Výbor PRAC preto odporučil, aby sa vnútri balenia poskytla karta pacienta pre lieky obsahujúce finasterid 1 mg na perorálne použitie, s cieľom informovať pacientov o rizikách zmien nálady, ako aj o sexuálnej dysfunkcii, ktorá môže prispieť k týmto reakciám, a poskytnúť pokyny na vhodný spôsob reakcie v prípade ich výskytu. Toto dodatočné opatrenie na minimalizáciu rizík sa má zohľadniť v pláne riadenia rizík.
- Výbor PRAC neidentifikoval dostatočné dôkazy spájajúce samovražedné myšlienky s liekmi obsahujúcimi finasterid na kožné použitie, ktoré by podnietili aktualizáciu existujúceho upozornenia na zmeny nálady.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich finasterid 1 mg, finasterid 5 mg alebo dutasterid na perorálne použitie ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informácii o lieku a príslušných opatrení na minimalizovanie rizík.

Výbor preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce finasterid 1 mg, finasterid 5 mg alebo dutasterid na perorálne použitie.

Výbor sa tiež domnieva, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich finasterid na kožné použitie zostáva priaznivý a odporúča zachovať povolenia na uvedenie na trh.

Stanovisko koordinačnej skupiny CMDh

Koordináčna skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Celkový záver

Koordináčna skupina CMDh preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich finasterid 1 mg, finasterid 5 mg alebo dutasterid na perorálne použitie ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú zmeny v informácii o lieku, v príslušných prípadoch opatrení a podmienkach na minimalizovanie rizík. Koordináčna skupina CMDh preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce finasterid 1 mg, finasterid 5 mg alebo dutasterid na perorálne použitie.

Koordináčna skupina CMD tiež usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich finasterid na kožné použitie ostáva priaznivý a odporúča zachovať povolenie na uvedenie na trh.