

Priloga II
Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Finasterid in dutasterid sodita v razred zaviralcev 5-alfa reduktaze (5-ARI). 5-ARI zavira encim 5-alfa-reduktaze, s čimer zmanjša pretvorbo testosterona v aktivno obliko dihidrotestosterona (DHT). DHT ima pomembno vlogo pri več boleznih ali stanjih, vključno z moško androgensko alopecijo (MAA) in benigno hiperplazijo prostate (BHP).

Finasterid v obliki 1-mg tablete je bil v Evropski uniji (EU) odobren leta 1998 in je na voljo za peroralno uporabo za zdravljenje zgodnje faze plešavosti pri moških (MAA), starih od 18 do 41 let. Od leta 2020 je finasterid odobren tudi za lokalno uporabo, zlasti za dermalno uporabo kot raztopina dermalnega pršila v jakosti 2,275 mg/ml z isto indikacijo. V teh znanstvenih zaključkih se izraza „lokalna uporaba“ in „dermalna uporaba“ uporabljata kot sopomenki. Poleg tega je finasterid od leta 1992 odobren v jakosti 5 mg za peroralno uporabo za simptomatsko zdravljenje benigne hiperplazije prostate in za preprečevanje uroloških dogodkov. Finasterid 5 mg za peroralno uporabo je odobren tudi v kombinaciji s sildenafilom, zaviralcem fosfodiesteraze 5 ali tamsulozinom, zaviralcem adrenergičnih receptorjev alfa, pri istih indikacijah.

V EU je bila leta 2001 odobrena kapsula 0,5 mg dutasterida za peroralno uporabo in je indicirana za obvladovanje simptomatske benigne hiperplazije prostate (BPH) za lajšanje simptomov in zmanjšanje tveganja za akutno zastajanje urina ter morebitne potrebe po kirurškem posegu. Dutasterid je odobren tudi v kombinaciji s tamsulozinom za isto indikacijo.

Na podlagi podatkov, ocenjenih v postopku, je skupna izpostavljenost bolnikov po vsem svetu ocenjena na 270 756 672,5 bolnik-leta za zdravila, ki vsebujejo finasterid in se uporabljajo kot monoterapija, in na 82 197 163,81 bolnik-leta za zdravila, ki vsebujejo dutasterid in se uporabljajo kot monoterapija. Na podlagi podatkov iz zadnjega postopka enotne ocene periodičnega poročila o varnosti (PSUSA) za finasterid (zaključna točka podatkov: 31. avgust 2023) je ocenjena kumulativna izpostavljenost bolnikov zdravilom, ki vsebujejo finasterid 5 mg za peroralno uporabo, trikrat večja kot pri zdravilih, ki vsebujejo finasterid 1 mg za peroralno uporabo.

Čeprav je bilo tveganje za psihiatrične motnje pri zdravilih, ki vsebujejo finasterid, že znano, je bil leta 2024 zaključen postopek skupne obravnave sprememb (SE/H/xxxx/WS/728) z vključitvijo samomorilnih misli kot neželenega učinka v informacije o zdravilu za originalna zdravila, ki vsebujejo 1 mg finasterida (Propecia) in 5 mg finasterida (Proscar) za peroralno uporabo s pogostnostjo „neznana“.

V Franciji se od leta 2019 izvajajo ukrepi za zmanjšanje tveganja v zvezi s psihiatričnimi in spolnimi motnjami, povezanimi s finasteridom 1 mg za peroralno uporabo (vključno z opozorilom na zunanji ovojnini, informativnim listom za bolnike, posebnim razdelkom na spletišču nacionalne agencije in neposrednimi informacijami po elektronski pošti zdravnikom). Kljub temu na nacionalni ravni še vedno poročajo o primerih psihiatričnih motenj, vključno s samomorilnimi mislimi in spolno disfunkcijo. Zato je Francija menila, da je treba ponovno oceniti vse razpoložljive podatke o samomorilnih mislih in samomori v povezavi z zdravili, ki vsebujejo finasterid v odmerku 1 mg za peroralno uporabo, ter njihov vpliv na razmerje med koristmi in tveganji teh zdravil. Francija je prav tako menila, da bi moral pregled vključevati zdravila, ki vsebujejo finasterid 5 mg, in zdravila, ki vsebujejo dutasterid, zaradi mehanizma delovanja, ki je skupen razredu 5-ARI.

Francija (agencija ANSM) je 13. septembra 2024 na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožila postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv navedenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo finasterid in dutasterid, ter izda priporočilo o tem, ali bi bilo treba zadevna dovoljenja za promet z zdravili ohraniti, spremeniti, začasno preklicati ali ukiniti.

Odbor PRAC je 8. maja 2025 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnavala skupina CMDh.

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja odbora PRAC

Odbor PRAC je proučil vse razpoložljive podatke v zvezi z varnostnimi pomisleki glede samomorilnih misli in vedenja, povezanih z uporabo zdravil, ki vsebujejo finasterid in dutasterid. To je vključevalo odgovore, ki so jih pisno predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, podatke iz kliničnih preskušanj, spontana poročila in iz literature, neklinične podatke ter posredovanja tretjih oseb.

Finasterid in dutasterid sodita v razred 5-ARI. Oba zavirata 5-alfa-reduktazo (5-AR) tipa II, ki zmanjšuje pretvorbo testosterona v DHT. V pregledu je bilo ugotovljeno tudi, da ima lahko 5-ARI vlogo pri nevropsihiatričnih neželenih učinkih s spreminjanjem nevroaktivnih steroidov in njihovih metabolitov. Vendar nevropsihiatrični učinki 5-ARI še niso v celoti opredeljeni.

Na podlagi nekliničnih podatkov, pregledanih v okviru tega postopka, ni bilo mogoče oblikovati zaključkov. Ugotovitve iz vseh študij so nedosledne; glede na uporabljene velike odmerke (večje od priporočenega največjega dnevnega odmerka za ljudi) in uporabljene neperoralne poti zdravljenja klinični pomen in prenosljivost teh rezultatov na ljudi ostajata omejena in negotova.

Učinkovitost zdravil, ki vsebujejo finasterid in dutasterid, pri odobrenih indikacijah velja za dobro uveljavljeno in v tem postopku ni bila vprašljiva. Učinkovitost je bila predhodno dokazana v več študijah in med tem pregledom niso bili ugotovljeni nobeni novi podatki o učinkovitosti.

Na podlagi naslednjih podatkov o varnosti so bili sprejeti zaključki za vsako učinkovino in pot uporabe zdravila sprejeti sklepi, ki so privedli do celovite ocene koristi in tveganj za vsako formulacijo.

Zdravila, ki vsebujejo finasterid 1 mg, za peroralno uporabo

Na podlagi pregleda podatkov o varnosti v kliničnih preskušanjih za finasterid 1 mg za peroralno uporabo niso poročali o nobenih neželenih dogodkih, povezanih s samomorom.

Med 739 primeri iz podatkovne zbirke EudraVigilance za finasterid in dutasterid, je bilo v analizi te zbirke ugotovljenih 313 edinstvenih primerov, ki so vključevali peroralni finasterid (v odmerku 1 mg, 5 mg ali jakosti, ki ni bila navedena). 15 od njih je bilo ocenjenih kot verjetno povezanih, pri čemer je bilo 14 od teh primerov poročenih za finasterid v odmerku 1 mg, vključno z enim smrtnim primerom. Pozitiven učinek prekinitve uporabe je bil ugotovljen v 11 primerih, ki so vključevali finasterid v odmerku 1 mg. Poleg tega je bilo 298 primerov, ki so vključevali peroralno uporabo finasterida (v odmerku 1 mg, 5 mg ali jakosti, ki ni navedena), ocenjenih kot možno povezanih, vključno z 248 od teh primerov, v katerih so poročali o uporabi finasterida v odmerku 1 mg. Te ugotovitve podpirajo vzročno povezavo med peroralno uporabo finasterida in samomorilnimi mislimi. Zato je odbor PRAC potrdil vzročno povezavo med peroralno uporabo finasterida in samomorilnimi mislimi, slednje pa je treba v informacijah o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo finasterid v odmerku 1 mg za peroralno uporabo, navesti kot neželeni učinek s pogostnostjo „neznana“. Odbor PRAC je ugotovil, da informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo finasterid 1 mg za peroralno uporabo, že vsebujejo opozorilo o spremembah razpoloženja, vključno s samomorilnimi mislimi.

Študije v literaturi kažejo na povečano tveganje za samomor pri jemanju finasterida v odmerku 1 mg, vendar zaradi pomembnih omejitev ni bilo mogoče oblikovati dokončnih zaključkov.

Glede dejavnikov tveganja, ki bi lahko povečali tveganje za razvoj samomorilnih misli in samomorilnega vedenja, pregled znanstvene literature ni omogočil dokončnih zaključkov. Vendar so ugotovitve na podlagi razpoložljivih podatkov iz literature o MAA skupaj s podatki analize EV pokazale, da lahko spolna disfunkcija prispeva k samomorilnim mislim pri nekaterih bolnikih, zdravljenih s finasteridom za

indikacijo MAA. Odbor PRAC je zato zaključil, da je treba te informacije vključiti v informacije o zdravilu za ta zdravila.

Odbor PRAC je ugotovil, da so o večini primerov samomorilnih misli poročali po zdravljenju s finasteridom za MAA, kljub precej večji izpostavljenosti pri zdravljenju BPH. Za večjo ozaveščenost bolnikov je PRAC priporočil uvedbo kartice za bolnike, ki bi bila na voljo v paketu, s katero bi bolnike obveščali o tveganjih za spremembe razpoloženja, vključno s samomorilnimi mislimi (ki so že navedene v informacijah o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo finasterid 1 mg za peroralno uporabo), in o spolni disfunkciji, ki lahko prispeva k tem učinkom, ter jim dajali navodila o ustreznem ukrepanju, če se ti pojavijo.

Odbor PRAC je zaključil, da razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo finasterid 1 mg za peroralno uporabo, ostaja ugodno, pod pogojem, da se izvedejo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu in ukrepi za zmanjšanje tveganja, kot je opisano zgoraj.

Zdravila, ki vsebujejo finasterid 5 mg, za peroralno uporabo

Na podlagi pregleda podatkov o varnosti v kliničnih preskušanjih za finasterid 5 mg niso poročali o nobenih neželenih dogodkih, povezanih s samomorom.

Na podlagi analize EudraVigilance je bilo 15 edinstvenih primerov, ki so vključevali peroralno uporabo finasterida, ocenjenih kot verjetno povezanih, vključno z enim primerom, o katerem so poročali pri uporabi finasterida 5 mg. En verjeten primer, pri katerem so poročali o prekinitvi zdravljenja, je bil ugotovljen pri zdravljenju BPH s finasteridom 5 mg. Od 298 primerov, ki so vključevali peroralni finasterid (v odmerku 1 mg, 5 mg ali jakosti, ki ni navedena) in so bili ocenjeni kot morda povezani, so v 15 primerih poročali o uporabi finasterida v odmerku 5 mg. Te ugotovitve podpirajo vzročno povezavo med peroralno uporabo finasterida in samomorilnimi mislimi. Zato je odbor PRAC potrdil vzročno povezavo med peroralno uporabo finasterida in samomorilnimi mislimi, slednje pa je treba v informacijah o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo finasterid v odmerku 5 mg za peroralno uporabo, navesti kot neželeni učinek s pogostnostjo „neznana“. Odbor PRAC je ugotovil, da informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo finasterid 5 mg za peroralno uporabo, že vsebujejo opozorilo o spremembah razpoloženja, vključno s samomorilnimi mislimi.

V literaturi v študijah v zvezi z BPH ni bilo ugotovljeno povečano tveganje za samomor pri uporabi finasterida v odmerku 5 mg, razen v eni študiji, ki je vključevala uporabnike finasterida za MAA in BPH, in v kateri so poročali o tveganju za samomor v združenih stopnjah. Vendar pa omejeni podatki študije o tveganju za samomor niso omogočili sklepanja o moči dokazov. Manjše tveganje za samomorilne misli, opaženo pri bolnikih, ki so jemali finasterid v odmerku 5 mg, v primerjavi s tistimi, ki so jemali finasterid v odmerku 1 mg, na podlagi pregledane literature ostaja nepojasnjeno.

Za peroralno uporabo finasterida 5 mg v fiksni kombinaciji odmerkov s tadalafilom ali tamsulozinom niso bili ugotovljeni nobeni posebni dokazi. Ker so te fiksne kombinacije odmerkov odobrene za isto indikacijo kot finasterid 5 mg v monoterapiji, je treba upoštevati enaka priporočila.

Odbor PRAC je zaključil, da razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo finasterid 5 mg za peroralno uporabo, ostaja ugodno, pod pogojem, da se izvedejo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu, kot je opisano zgoraj.

Zdravila, ki vsebujejo dutasterid, za peroralno uporabo

Čeprav so v kliničnih preskušanjih dutasterida in kombinacije fiksni odmerkov dutasterida s tamsulozinom poročali o neželenih dogodkih, povezanih s samomorilnostjo, v primerjavi s placebom ali drugimi primerjalnimi zdravili niso ugotovili neravnovesja v dogodkih, povezanih s samomorilnostjo.

Od 739 primerov, ugotovljenih v analizi EV za finasterid in dutasterid, je bil zabeležen le en primer zdravljenja z dutasteridom, ki je bil ocenjen kot verjetno povezan. Poleg tega je bilo 12 primerov ocenjenih kot morebitno povezanih z dutasteridom, od katerih je eden vključeval uporabo dutasterida in finasterida.

V literaturi ni podatkov, ki bi kazali na povečano tveganje za samomor, povezano z dutasteridom.

Odbor PRAC na podlagi podatkov, pregledanih v postopku, ni ugotovil zadostnih dokazov, ki bi povezali samomorilne misli z zdravili, ki vsebujejo dutasterid. Vendar se je odbor PRAC na podlagi skupnega mehanizma delovanja zdravil, ki sodijo v razred 5-ARI, strinjal, da je treba v informacije o zdravilih, ki vsebujejo dutasterid, kot previdnostni ukrep vključiti opozorilo o morebitnem tveganju za spremembe razpoloženja, vključno z depresivnim razpoloženjem, depresijo in redkeje samomorilnimi mislimi.

Za uporabo dutasterida v fiksni kombinaciji odmerkov s tamsulozinom niso bili ugotovljeni nobeni posebni dokazi. Ker so ta zdravila odobrena za enako indikacijo kot dutasterid z monoterapijo, je treba upoštevati enaka priporočila.

Odbor PRAC je zaključil, da razmerje med koristmi in tveganji zdravil, ki vsebujejo dutasterid za peroralno uporabo, ostaja ugodno pod pogojem, da se izvedejo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu, kot je opisano zgoraj.

Zdravila, ki vsebujejo finasterid, za dermalno uporabo

V literaturi ni bilo najdenih pomembnih podatkov o tveganju za samomorilne misli in vedenje pri dermalni uporabi finasterida.

Poleg tega v analizi EV niso bili ugotovljeni nobeni možni ali verjetni primeri, povezani s finasteridom za lokalno uporabo pri monoterapiji (tj. brez uporabe finasterida za peroralno uporabo kot motečega dejavnika), v kliničnih preskušanjih in nekliničnih študijah pa niso poročali o neželenih dogodkih, povezanih s samomorom.

Podatki iz literature so pokazali manjšo sistemsko izpostavljenost v primerjavi s finasteridom za peroralno uporabo, čeprav to ne izključuje povsem tveganja za sistemske neželene učinke zdravila. Odbor PRAC je ugotovil, da informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo finasterid, za dermalno uporabo že vključujejo opozorilo, povezano s spremembami razpoloženja v povezavi s finasteridom v odmerku 1 mg za peroralno uporabo, vključno s samomorilnimi mislimi, ter možnost sistemske izpostavljenosti finasteridu pri lokalni uporabi. Glede na nezadostne dokaze, ki bi potrdili vzročno povezavo med lokalno uporabo finasterida in tveganjem za samomorilne misli, in obstoječe opozorilo v informacijah o zdravilu, ki se nanaša na tveganja za spremembe razpoloženja, povezana s peroralno uporabo finasterida, se je odbor PRAC strinjal, da posodobitev informacij o zdravilu za finasterid za dermalno uporabo ni potrebna.

Odbor PRAC je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo finasterid, za dermalno uporabo še naprej ugodno in da na podlagi podatkov, ocenjenih v postopku, ni potrebna nobena sprememba informacij o zdravilu.

Vsa zdravila, ki vsebujejo finasterid in dutasterid

Dogovorjeno je bilo tudi neposredno obveščanje zdravstvenih delavcev, skupaj s komunikacijskim načrtom za obveščanje ustreznih zdravstvenih delavcev o novih ukrepih za zmanjšanje tveganja samomorilnih misli za zdravila, ki vsebujejo finasterid in dutasterid.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je upošteval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki je bila na podlagi farmakovigilančnih podatkov predložena za zdravila, ki vsebujejo afinasterid in dutasterid;
- odbor PRAC je proučil vse razpoložljive podatke glede samomorilnih misli in vedenj, povezanih z uporabo zdravil, ki vsebujejo finasterid in dutasterid. To je vključevalo odgovore, ki so jih pisno predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, podatke iz kliničnih preskušanj, spontana poročila in iz literature, neklinične podatke ter tudi posredovanja tretjih oseb.
- Na podlagi ocenjenih primerov samomorilnih misli ali samomorilnega vedenja, o katerih so poročali pri peroralni uporabi finasterida, je odbor PRAC potrdil vzročno povezavo med peroralno uporabo finasterida in samomorilnimi mislimi. Zato je treba samomorilne misli navesti kot neželeni učinek zdravila v informacijah o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo finasterid 1 mg ali finasterid 5 mg za peroralno uporabo.
- Odbor PRAC je ugotovil, da informacije o zdravilu za zdravila, ki vsebujejo finasterid 1 mg ali finasterid 5 mg za peroralno uporabo, že vključujejo opozorilo o spremembah razpoloženja, vključno s samomorilnimi mislimi.
- Odbor PRAC je zaključil, da lahko spolna disfunkcija (znan neželeni učinek finasterida) pri nekaterih bolnikih, ki jih zdravijo s finasteridom v odmerku 1 mg za peroralno uporabo, prispeva k samomorilnim mislim, in priporočil, da se to odraža v informacijah o zdravilu za ta zdravila.
- Odbor PRAC ni našel zadostnih dokazov, ki bi povezali samomorilne misli z zdravili, ki vsebujejo dutasterid. Vendar se je odbor PRAC na podlagi skupnega mehanizma delovanja zdravil, ki sodijo v razred 5 zaviralcev alfa reduktaze, strinjal, da je treba v informacije o zdravilih, ki vsebujejo dutasterid, kot previdnostni ukrep vključiti opozorilo o morebitnem tveganju za spremembo razpoloženja, vključno z depresivnim razpoloženjem, depresijo in redkeje samomorilnimi mislimi.
- Odbor PRAC je opozoril, da so o večini primerov samomorilnih misli poročali po zdravljenju androgenske alopecije s finasteridom kljub znatno večji izpostavljenosti pri zdravljenju benigne hiperplazije prostate. Odbor PRAC je zato priporočil, da se v ovojnino priloži kartica za bolnike za zdravila, ki vsebujejo 1 mg finasterida za peroralno uporabo, za obveščanje bolnikov o tveganjih za spremembe razpoloženja in spolno disfunkcijo, ki lahko prispevajo k tem učinkom, ter zagotoviti navodila o ustreznem ukrepanju, če se ti pojavijo. Ta dodatni ukrep za zmanjšanje tveganja je treba vključiti v načrt za obvladovanje tveganj.
- Odbor PRAC ni našel zadostnih dokazov, ki bi povezali samomorilne misli z zdravili, ki vsebujejo finasterid, za dermalno uporabo, kar bi sprožilo posodobitev obstoječega opozorila o spremembah razpoloženja.

Glede na zgoraj navedeno odbor meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo finasterid 1 mg, finasterid 5 mg ali dutasterid, za peroralno uporabo še naprej ugodno, pod pogojem, da se izvedejo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu in ukrepi za zmanjšanje tveganja, kot je ustrezno.

Odbor zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo finasterid 1 mg, finasterid 5 mg ali dutasterid za peroralno uporabo.

Odbor prav tako meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo finasterid, za dermalno uporabo še naprej ugodno, in priporoča ohranitev dovoljenj za promet z zdravilom.

Stališče skupine CMDh

Po pregledu priporočila odbora PRAC se je skupina CMDh strinjala s končnimi zaključki odbora PRAC in s podlago za priporočilo.

Splošni zaključek

Skupina CMDh posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo finasterid 1 mg, finasterid 5 mg ali dutasterid, za peroralno uporabo še naprej ugodno, če se upoštevajo spremembe informacij o zdravilu, ukrepi za zmanjšanje tveganja in pogoji, kot je ustrezno. Zato skupina CMDh priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo finasterid 1 mg, finasterid 5 mg ali dutasterid, za peroralno uporabo.

Skupina CMD prav tako meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo finasterid, za dermalno uporabo še naprej ugodno, in priporoča ohranitev dovoljenj za promet z zdravilom.