

Bilaga II
Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Finasterid och dutasterid tillhör klassen 5-alfa-reduktashämmare (5-ARI). 5-ARI blockerar 5-alfa-reduktasenzymet, vilket minskar omvandlingen av testosteron till dess aktiva form, dihydrotestosteron (DHT). DHT spelar en viktig roll vid flera sjukdomar eller tillstånd, bland annat manlig androgen alopeci (MAA) och benign prostatahyperplasi (BPH).

Finasterid 1 mg tablett godkändes i EU 1998 och finns för oral användning för behandling av män i åldern 18–41 år med håravfall enligt manligt mönster, ”male pattern hair loss”, i tidigt stadium (även kallat MAA). Sedan 2020 är finasterid också godkänt för utvärtes bruk, särskilt för kutan användning som kutan spraylösning med en styrka på 2,275 mg/ml med samma indikation. I dessa vetenskapliga slutsatser används termerna ”utvärtes bruk” och ”kutan användning” omväxlande. Sedan 1992 är finasterid dessutom godkänt med en styrka på 5 mg för oral användning för symtomatisk behandling av BPH och för förebyggande av urologiska händelser. Finasterid 5 mg för oral användning är också godkänt i kombination med sildenafil, en fosfodiesteras 5-hämmare, eller tamsulosin, en alfa-receptorblockerare, vid samma indikationer.

Inom EU godkändes dutasterid 0,5 mg kapsel för oral användning 2001, och är avsett för behandling av symtomatisk BPH för att lindra symtom och minska risken för akut urinretention och ett potentiellt behov av kirurgi. Dutasterid är också godkänt i kombination med tamsulosin för samma indikation.

Baserat på de bedömda uppgifterna i förfarandet uppskattas den sammanlagda patientexponeringen över hela världen till 270 756 672,5 patientår för läkemedel som innehåller finasterid använda som monoterapi och till 82 197 163,81 patientår för läkemedel som innehåller dutasterid använda som monoterapi. Baserat på data från det senaste enstaka bedömningsförfarandet för den periodiska säkerhetsrapporten (PSUSA) för finasterid (slutdatum: 31 augusti 2023) uppskattas den kumulativa patientexponeringen för läkemedel som innehåller finasterid 5 mg för oral användning vara tre gånger högre än för läkemedel som innehåller finasterid 1 mg för oral användning.

Eftersom risken för psykiska störningar redan var känd för finasterid-innehållande läkemedel, avslutades ett ändringsförfarande för arbetsdelning (SE/H/xxx/WS/728) under 2024 avseende införandet av självmordstankar som en biverkning till produktinformationen till originalläkemedlet som innehåller finasterid 1 mg (Propecia) och finasterid 5 mg (Proscar) för oral användning med ”ingen känd frekvens”.

I Frankrike har åtgärder för riskminimering avseende riskerna för psykiska och sexuella störningar i samband med finasterid 1 mg för oral användning genomförts sedan 2019 (med en varning på ytterförpackningen, ett patientinformationsblad, ett särskilt avsnitt på den nationella myndighetens webbplats och direkt e-postinformation till läkare). Fall av psykiska störningar, däribland självmordstankar och sexuell dysfunktion, rapporteras dock fortfarande på nationell nivå. Frankrike ansåg det därför nödvändigt att ompröva alla tillgängliga uppgifter om självmordstankar och självmord i samband med läkemedel som innehåller finasterid 1 mg för oral användning och deras inverkan på dessa läkemedels nytta-riskförhållande. Frankrike ansåg även att granskningen bör omfatta läkemedel som innehåller finasterid 5 mg liksom dutasteridinnehållande produkter med tanke på den verkningsmekanism som är gemensam för klassen 5-ARI.

Den 13 september 2024 inledde Frankrike (ANSM) ett förfarande i enlighet med artikel 31 i direktiv 2001/83/EG med anledning av säkerhetsdata och uppmanade PRAC att bedöma hur ovanstående farhågor påverkar nytta-riskförhållandet för finasterid- och dutasteridinnehållande läkemedel samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

PRAC antog en rekommendation den 8 maj 2025, vilken sedan beaktades av CMD(h) i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

PRAC beaktade alla tillgängliga data vad gäller farhågorna för säkerheten när det gäller självmordstankar och självmordsbeteende i samband med användningen av finasterid- och dutasterid innehållande läkemedel. I detta ingick de svar som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen, data från kliniska prövningar, från spontan rapportering och från litteraturen, icke-kliniska data samt åtgärder som vidtagits av tredje parter.

Både finasterid och dutasterid tillhör klassen 5-ARI. Som sådana hämmar båda typ II 5-alfa-reduktas (5-AR), vilket minskar omvandlingen av testosteron till DHT. I granskningen noterades även att 5-ARI kan spela en roll vid neuropsykiatriska biverkningar genom att förändra neuroaktiva steroider och deras metaboliter. De neuropsykiatriska effekterna av 5-ARI har dock ännu inte helt karakteriserats.

De icke-kliniska data som granskades inom ramen för detta förfarande gjorde det inte möjligt att dra några slutsatser. Fynden mellan studierna saknar samband, och med tanke på de höga doser som används (högre än den rekommenderade maximala dagliga dosen hos människa) och de använda icke-oral administreringsvägarna, fortsätter den kliniska relevansen och överförbarheten av resultaten till människa att vara begränsad och osäker.

Effekten av finasterid- och dutasterid innehållande läkemedel vid de godkända indikationerna anses vara väl fastställd och ifrågasattes inte under detta förfarande. Effekt har tidigare påvisats i flera studier och inga nya effektdata identifierades under denna granskning.

Baserat på följande säkerhetsdata drogs slutsatser för varje ämne och administreringsväg, vilket ledde till en övergripande bedömning av nytta-riskförhållandet för varje formulering.

Läkemedel som innehåller finasterid 1 mg, för oral användning

Efter genomgången av säkerhetsdata rapporterades inga självmordsrelaterade biverkningar i kliniska prövningar av finasterid 1 mg för oral användning.

Av de 739 fall som identifierades i EudraVigilance (EV) för både finasterid och dutasterid identifierades 313 unika fall av oralt finasterid (antingen som 1 mg, 5 mg eller med ospecificerad styrka) i EV-analysen. Av dessa bedömdes 15 vara troligen relaterade, där 14 av fallen rapporterades för finasterid 1 mg, inklusive ett fall med dödlig utgång. En positiv utsättning konstaterades i elva fall med finasterid 1 mg. Dessutom bedömdes 298 fall med oralt finasterid (antingen som 1 mg, 5 mg eller med ospecificerad styrka) vara möjligen relaterade, där användning av finasterid 1 mg rapporterades i 248 av fallen. Dessa fynd anses stödja ett orsakssamband mellan oralt finasterid och självmordstankar. PRAC bekräftade därför ett orsakssamband mellan oralt finasterid och självmordstankar och framhöll att det senare ska återges som en biverkning i produktinformationen för läkemedel som innehåller finasterid 1 mg för oral användning med "ingen känd frekvens". PRAC noterade att produktinformationen till läkemedel som innehåller finasterid 1 mg för oral användning redan innehåller en varning för humörförändringar, inräknat självmordstankar.

I litteraturen har studier visat på en ökad risk för självmord med finasterid 1 mg. Betydande begränsningar förhindrade dock alla definitiva slutsatser.

När det gäller riskfaktorer som kan öka risken för att utveckla självmordstankar och självmordsbeteenden gav granskningen av den vetenskapliga litteraturen inte utrymme för några definitiva slutsatser. Baserat på tillgängliga litteratordata om MAA tillsammans med data från EV-analysen tydde resultaten på att sexuell dysfunktion dock kan spela en bidragande roll till

själv mordstankar hos vissa patienter som behandlas med finasterid för indikationen MAA. PRAC drog därför slutsatsen att denna information bör återges i produktinformationen till dessa läkemedel.

PRAC noterade att de flesta fallen av själv mordstankar rapporterades efter behandling med finasterid för MAA, trots en avsevärt större exponering från behandling för BPH. För att öka patienternas kännedom rekommenderade PRAC införandet av ett patientkort som ska finnas tillgängligt i förpackningen för att informera patienterna om riskerna för humörförändringar inräknat själv mordstankar (återges redan i produktinformationen till läkemedel som innehåller finasterid 1 mg, för oral användning) liksom sexuell dysfunktion som kan bidra till dessa reaktioner, samt tillhandahållandet av instruktioner om lämpligt tillvägagångssätt om sådana skulle inträffa.

PRAC drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller finasterid 1 mg för oral användning är fortsatt gynnsamt med beaktande av de avtalade ändringarna i produktinformationen och åtgärderna för riskminimering, såsom beskrivs ovan.

Läkemedel som innehåller finasterid 5 mg, för oral användning

Efter genomgången av säkerhetsdata rapporterades inga självmordsrelaterade biverkningar i kliniska provningar för finasterid 5 mg.

I EV-analysen bedömdes 15 enskilda fall av oralt finasterid vara troligen relaterade, inklusive ett fall som rapporterats med finasterid 5 mg. Ett troligt fall med rapport om en utsättning identifierades för finasterid 5 mg vid BPH. Av de 298 fallen av oralt finasterid (antingen som 1 mg, 5 mg eller med ospecificerad styrka) som bedömdes vara möjligen relaterat, rapporterades användning av finasterid 5 mg i 15 fall. Dessa fynd anses stödja ett orsakssamband mellan oralt finasterid och själv mordstankar. PRAC bekräftade därför ett orsakssamband mellan oralt finasterid och själv mordstankar, och det senare bör återges som en biverkning i produktinformationen till läkemedel som innehåller finasterid 5 mg för oral användning med "ingen känd frekvens". PRAC noterade att produktinformationen till läkemedel som innehåller finasterid 5 mg för oral användning redan innehåller en varning för humörförändringar, inräknat själv mordstankar.

I litteraturen påträffades ingen ökad risk för själv mord i studier om BPH med finasterid 5 mg, med undantag för en studie i vilken ingick finasterid-användare för både MAA och BPH där självmordsrisk rapporterades i samlad form. De begränsade studieuppgifterna om risken för själv mord förhindrade dock alla slutsatser om styrkan i beläggen. Den lägre risken för själv mordstankar som observerats hos patienter som tar finasterid 5 mg jämfört med dem som tar finasterid 1 mg kan fortfarande inte förklaras efter genomgång av litteraturen.

Inga specifika belägg har identifierats för finasterid 5 mg i fast doskombination med tadalafil eller tamsulosin för oral användning. Eftersom dessa fasta doskombinationer är godkända för samma indikation som finasterid 5 mg som monokomponent bör de följa samma rekommendationer.

PRAC drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller finasterid 5 mg för oral användning är fortsatt gynnsamt med beaktande av de avtalade ändringarna i produktinformationen, såsom beskrivs ovan.

Läkemedel som innehåller dutasterid, för oral användning

Även om självmordsrelaterade biverkningar rapporterades i kliniska provningar med en kombination av dutasterid och dutasterid i fast doskombination med tamsulosin, identifierades ingen obalans i självmordsrelaterade händelser jämfört med placebo eller andra jämförelsebehandlingsarmar.

Av de 739 fall som identifierades i EV-analysen för både finasterid och dutasterid rapporterades endast ett fall med dutasterid, vilket bedömdes vara troligen relaterat. Dessutom bedömdes tolv fall vara möjligen relaterade till dutasterid, varav ett gällde användningen av både dutasterid och finasterid.

När det gäller litteraturen har inga data identifierats som tyder på en ökad risk för självmord i samband med dutasterid.

Baserat på de granskade uppgifterna i förfarandet identifierade PRAC inte tillräckliga belägg för koppling av självmordstankar till dutasteridinnehållande läkemedel. Baserat på den gemensamma verkningsmekanismen för läkemedel som tillhör 5-ARI-klassen enades dock PRAC om att en varning som hänvisar till en potentiell risk för humörförändringar, inräknat nedstämdhet, depression och, mer sällan, självmordstankar som en försiktighetsåtgärd ska införas i produktinformationen till dutasterid-innehållande läkemedel.

Inga specifika belägg har samlats in för dutasterid i fast doskombination med tamsulosin för oral användning. Eftersom dessa läkemedel är godkända för samma indikation som dutasterid som monokomponent bör de följa samma rekommendationer.

PRAC drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller dutasterid för oral användning är fortsatt gynnsamt med beaktande av de avtalade ändringarna i produktinformationen, såsom beskrivs ovan.

Läkemedel som innehåller finasterid, för kutan användning

Inga relevanta litteratordata har identifierats avseende risken för självmordstankar och självmordsbeteende med finasterid för utvärtes bruk.

Dessutom identifierades inga möjliga eller troliga fall kopplade till finasterid för utvärtes bruk vid monoterapi i EV-analysen (dvs. utan användning av finasterid för oral användning som confounder), och inga självmordsrelaterade biverkningar rapporterades i kliniska prövningar och icke-kliniska studier.

Litteraturuppgifterna visade på en lägre systemisk exponering jämfört med finasterid för oral användning, även om de inte helt utesluter risken för systemiska biverkningar. PRAC noterade att produktinformationen till läkemedel som innehåller finasterid för kutan användning redan innehåller en varning för humörförändringar i samband med finasterid 1 mg för oral användning, inräknat självmordstankar, samt risken för systemisk exponering med finasterid för utvärtes bruk. Med tanke på de otillräckliga beläggen för att bekräfta ett orsakssamband mellan finasterid för utvärtes bruk och risken för självmordstankar, samt den befintliga varningen i produktinformationen som hänvisar till risker för humörförändringar i samband med användningen av oralt finasterid, enades PRAC om att produktinformationen till finasterid för kutan användning inte behöver uppdateras.

PRAC konstaterade att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller finasterid för kutan användning är fortsatt gynnsamt och att ingen ändring av produktinformationen är motiverad baserat på de bedömda uppgifterna i förfarandet.

Alla finasterid- och dutasterid-innehållande läkemedel

Utskick av ett direktadresserat brev till hälso- och sjukvårdspersonal (DHPC) beslutades också, tillsammans med en kommunikationsplan för att informera berörd hälso- och sjukvårdspersonal om de nya åtgärderna för att minimera risken för självmordstankar för finasterid- och dutasteridinnehållande läkemedel.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG med anledning av säkerhetsdata om finasterid- och dutasterid-innehållande läkemedel.
- PRAC granskade de tillgängliga uppgifterna avseende självmordstankar och självmordsbeteende i samband med användningen av finasterid- och dutasterid-innehållande läkemedel. I detta ingick de svar som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in skriftligen, data från kliniska prövningar, spontan rapportering och litteratur, icke-kliniska data samt åtgärder som vidtagits av tredje parter.
- Baserat på de utvärderade fallen av självmordstankar eller självmordsbeteende som rapporterats med oralt finasterid bekräftade PRAC ett orsakssamband mellan oralt finasterid och självmordstankar. Självmordstankar ska därför återges som en biverkning i produktinformationen till alla läkemedel som innehåller finasterid 1 mg eller finasterid 5 mg för oral användning.
- PRAC noterade att produktinformationen till alla läkemedel som innehåller finasterid 1 mg eller finasterid 5 mg för oral användning redan innehåller en varning för humörförändringar, inräknat självmordstankar.
- PRAC drog slutsatsen att sexuell dysfunktion (en känd biverkning av finasterid) kan ha en potentiell bidragande roll vid självmordstankar hos vissa patienter som behandlas med finasterid 1 mg för oral användning och rekommenderade att detta återges i produktinformationen till dessa läkemedel.
- PRAC fann inte tillräckliga belägg för koppling av självmordstankar till dutasterid-innehållande läkemedel. Baserat på den gemensamma verkningsmekanismen för läkemedel som tillhör klassen 5-alfa-reduktashämmare, enades PRAC dock om att en varning som hänvisar till en potentiell risk för humörförändringar, inräknat nedstämdhet, depression och, mer sällan, självmordstankar, som en försiktighetsåtgärd ska återges i produktinformationen till dutasterid-innehållande läkemedel för oral användning.
- PRAC noterade att de flesta fallen av självmordstankar rapporterades efter behandling med finasterid för androgen alopeci, trots en avsevärt större exponering från behandling av benign prostatahyperplasi. PRAC rekommenderade därför införandet av ett patientkort för läkemedel som innehåller finasterid 1 mg för oral användning, som ska finnas i förpackningen för att informera patienterna om riskerna för humörförändringar och sexuella funktionsstörningar som kan bidra till dessa reaktioner, samt tillhandahållandet av instruktioner om lämpligt tillvägagångssätt om sådana skulle inträffa. Denna ytterligare åtgärd för riskminimering ska återges i en riskhanteringsplan.
- PRAC fann inte tillräckliga belägg för koppling av självmordstankar till läkemedel som innehåller finasterid för kutan användning som skulle kräva en uppdatering av den befintliga varningen om humörförändringar.

Mot bakgrund av ovanstående anser kommittén att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller finasterid 1 mg, finasterid 5 mg eller dutasterid för oral användning är fortsatt gynnsamt med beaktande av de avtalade ändringarna i produktinformationen och åtgärderna för riskminimering, beroende på vad som är tillämpligt.

Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandena för försäljning ändras för läkemedel som innehåller finasterid 1 mg, finasterid 5 mg eller dutasterid för oral användning.

Kommittén anser också att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller finasterid för kutan användning är fortsatt gynnsamt och rekommenderar att godkännandena för försäljning upprätthålls.

CMD(h):s ställningstagande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CMD(h) i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Övergripande slutsats

CMD(h) anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller finasterid 1 mg, finasterid 5 mg eller dutasterid för oral användning är fortsatt gynnsamt, med beaktande av ändringarna i produktinformationen och åtgärderna för riskminimering, beroende på vad som är tillämpligt. CMD(h) rekommenderar därför att villkoren för godkännandena för försäljning ändras för läkemedel som innehåller finasterid 1 mg, finasterid 5 mg eller dutasterid för oral användning.

CMD anser också att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller finasterid för kutan användning är fortsatt gynnsamt och rekommenderar att godkännandena för försäljning upprätthålls.