

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

La finasterida y la dutasterida pertenecen a la clase de inhibidores de la reductasa 5-alfa (5-ARI). Los 5-ARI bloquean la enzima 5-alfa-reductasa, reduciendo la conversión de la testosterona en su forma activa, la dihidrotestosterona (DHT). La DHT desempeña un papel importante en diversas enfermedades o afecciones, como la alopecia androgenética masculina (AAM) y la hiperplasia benigna de próstata (HBP).

El comprimido de finasterida de 1 mg fue autorizado en la Unión Europea (UE) en 1998 y está disponible por vía oral para el tratamiento de hombres de entre 18 y 41 años con un patrón masculino de pérdida de pelo en una fase temprana (también conocida como AAM). Desde 2020, la finasterida también está autorizada para uso tópico, específicamente por vía cutánea como solución de pulverización cutánea a una concentración de 2,275 mg/ml con la misma indicación. A los efectos de estas conclusiones científicas, los términos «uso tópico» y «vía cutánea» se utilizan indistintamente. Además, la finasterida está autorizada en una concentración de 5 mg por vía oral para el tratamiento sintomático de la HBP y para la prevención de acontecimientos urológicos desde 1992. La finasterida 5 mg por vía oral también está autorizada en combinación con sildenafil, un inhibidor de la fosfodiesterasa 5, o tamsulosina, un alfabloqueante, en las mismas indicaciones.

En la UE, la cápsula de dutasterida de 0,5 mg se autorizó en 2001 por vía oral y está indicada para el tratamiento de la HBP sintomática para aliviar los síntomas y reducir el riesgo de retención urinaria aguda y la posible necesidad de cirugía. La dutasterida también está autorizada en combinación con tamsulosina para la misma indicación.

Sobre la base de los datos evaluados en el procedimiento, la exposición acumulada de los pacientes en todo el mundo se estima en 270 756 672,5 años-paciente para los medicamentos que contienen finasterida utilizados en monoterapia y en 82 197 163,81 años-paciente para los medicamentos que contienen dutasterida utilizados en monoterapia. Sobre la base de los datos del último informe periódico de seguridad actualizado sobre el procedimiento de evaluación única (PSUSA) de la finasterida (punto de bloqueo de datos: 31 de agosto de 2023), se estima que la exposición acumulada de los pacientes a los medicamentos que contienen 5 mg de finasterida por vía oral es tres veces superior a la de los medicamentos que contienen 1 mg de finasterida por vía oral.

Si bien el riesgo de trastornos psiquiátricos ya era conocido en el caso de los medicamentos que contienen finasterida, un procedimiento de modificación del trabajo compartido (SE/H/XXXX/WS/728) concluyó en 2024 sobre la inclusión de la ideación suicida como reacción adversa a la información sobre el producto de los medicamentos originales que contienen finasterida 1 mg (Propecia) y finasterida 5 mg (Proscar) por vía oral con una frecuencia «no conocida».

En Francia, desde 2019 se han aplicado medidas de minimización de los riesgos de trastornos psiquiátricos y sexuales asociados a la finasterida 1 mg por vía oral (incluida una advertencia en el embalaje exterior, una ficha de información al paciente, una sección específica en el sitio web de la agencia nacional e información directa por correo electrónico a los médicos). Sin embargo, se siguen notificando a nivel nacional casos de trastornos psiquiátricos, como ideación suicida y disfunción sexual. Por consiguiente, Francia consideró necesario reevaluar todos los datos disponibles sobre ideación suicida y suicidios relacionados con los medicamentos que contienen finasterida 1 mg por vía oral y su impacto en la relación riesgo/beneficio de estos medicamentos. Francia también consideró que el alcance de la revisión debería incluir los medicamentos que contienen finasterida 5 mg, así como los productos que contienen dutasterida, a la vista del mecanismo de acción común a la clase de 5-ARI.

El 13 de septiembre de 2024, Francia (ANSM) puso en marcha un procedimiento con arreglo al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE derivado de los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC

que evaluara el impacto de las preocupaciones mencionadas en la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen finasterida y dutasterida y que emitiera una recomendación sobre si las autorizaciones de comercialización pertinentes debían mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse.

El PRAC adoptó una recomendación el 8 de mayo de 2025, que posteriormente fue examinada por el CMDh, de conformidad con el artículo 107 *duodecies* de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

El PRAC tuvo en cuenta todos los datos disponibles en relación con los problemas de seguridad de la ideación suicida y los comportamientos asociados al uso de productos médicos que contienen finasterida y dutasterida. Esto incluye las respuestas presentadas por escrito por los titulares de las autorizaciones de comercialización, los datos de los ensayos clínicos, de las notificaciones espontáneas y de la bibliografía, los datos no clínicos y las intervenciones de terceros.

Tanto la finasterida como la dutasterida pertenecen a la clase de 5-ARI. Como tales, ambos inhiben la 5-alfa-reductasa de tipo II (5-AR), lo que reduce la conversión de testosterona en DHT. En la revisión también se observó que la 5-ARI puede desempeñar un papel en los efectos adversos neuropsiquiátricos alterando los esteroides neuroactivos y sus metabolitos. No obstante, aún no se han caracterizado plenamente los efectos neuropsiquiátricos de la 5-ARI.

Los datos no clínicos revisados en el contexto de este procedimiento no permitieron extraer conclusiones. Los resultados de todos los estudios son incoherentes y, dadas las altas dosis utilizadas (superiores a la dosis diaria máxima recomendada en humanos) y las vías no orales utilizadas, la relevancia clínica y la traducibilidad de estos resultados a los seres humanos siguen siendo limitadas e inciertas.

La eficacia de los medicamentos que contienen finasterida y dutasterida en las indicaciones autorizadas se considera bien establecida y no se cuestionó en este procedimiento. La eficacia se había demostrado previamente en múltiples estudios y no se identificaron nuevos datos sobre la eficacia durante esta revisión.

Sobre la base de los siguientes datos de seguridad, se extrajeron conclusiones para cada sustancia y vía de administración, lo que dio lugar a una evaluación global de la relación beneficio-riesgo para cada formulación.

Medicamentos que contienen finasterida 1 mg, por vía oral

Sobre la base de la revisión de los datos de seguridad, no se notificaron acontecimientos adversos relacionados con el suicidio en los ensayos clínicos de finasterida 1 mg por vía oral.

De los 739 casos identificados en EudraVigilance (EV) tanto para la finasterida como para la dutasterida, el análisis de EV identificó 313 casos únicos relacionados con la finasterida (por vía) oral (ya sea como 1 mg, 5 mg o con una concentración no especificada). De ellos, 15 se consideraron probablemente relacionados y 14 de estos casos se notificaron para finasterida 1 mg, incluido un caso mortal. Se encontró una prueba de retirada positiva en 11 casos con finasterida 1 mg. Además, 298 casos con finasterida por vía oral (1 mg, 5 mg o con una concentración no especificada) se consideraron posiblemente relacionados, incluidos 248 de estos casos en los que se notificó el uso de finasterida 1 mg. Estos hallazgos se consideran que respaldan una asociación causal entre la finasterida oral y la ideación suicida. Por lo tanto, el PRAC confirmó una asociación causal entre la finasterida por vía oral y la ideación suicida, y esta última debe reflejarse como reacción adversa en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen 1 mg de finasterida por vía oral con una frecuencia «no conocida». El PRAC señaló que la información sobre el producto de los

medicamentos que contienen finasterida 1 mg por vía oral ya contiene una advertencia sobre las alteraciones del estado de ánimo, incluida la ideación suicida.

En la bibliografía, los estudios han sugerido un mayor riesgo de suicidio con finasterida de 1 mg. Sin embargo, existen limitaciones significativas que impiden extraer conclusiones definitivas.

En cuanto a los factores de riesgo que podrían aumentar el riesgo de desarrollar ideaciones y comportamientos suicidas, la revisión de la literatura científica no permitió llegar a ninguna conclusión definitiva. Sin embargo, sobre la base de los datos bibliográficos disponibles sobre la AAM junto con los datos del análisis de la EV, los resultados indicaron que la disfunción sexual puede contribuir a la ideación suicida en algunos pacientes tratados con finasterida para la indicación de AAM. En consecuencia, el PRAC concluyó que esta información debe reflejarse en la información sobre el producto de estos medicamentos.

El PRAC señaló que la mayoría de los casos de ideación suicida se notificaron después del tratamiento con finasterida para la AAM, a pesar de que existe una exposición considerablemente mayor en el tratamiento para la HBP. Con el fin de aumentar la sensibilización de los pacientes, el PRAC recomendó la introducción de una tarjeta de paciente disponible dentro del envase para informar a los pacientes sobre los riesgos de alteraciones del estado de ánimo, incluida la ideación suicida (ya reflejada en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen finasterida 1 mg por vía oral), así como de disfunción sexual que puede contribuir a estas reacciones, y proporcionar instrucciones sobre la forma adecuada de actuar en caso de que se produzcan.

El PRAC concluyó que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen 1 mg de finasterida por vía oral sigue siendo favorable, a reserva de las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y las medidas de minimización del riesgo, como se ha descrito anteriormente.

Medicamentos que contienen finasterida 5 mg, por vía oral

Basándose en la revisión de los datos de seguridad, no se notificaron acontecimientos adversos relacionados con el suicidio en los ensayos clínicos de finasterida 5 mg.

A partir del análisis de la EV, se evaluaron 15 casos únicos relacionados con la finasterida oral como probablemente relacionados, incluido un caso notificado con finasterida 5 mg. Se identificó un caso probable en el que se notificó una retirada de la finasterida 5 mg en la HBP. De los 298 casos de finasterida oral (ya sea como 1 mg, 5 mg o con una concentración no especificada) evaluados como posiblemente relacionados, 15 casos notificados estaban asociados al uso de finasterida de 5 mg. Estos resultados se consideran favorables a una asociación causal entre la finasterida oral y la ideación suicida. Por lo tanto, el PRAC confirmó una asociación causal entre la finasterida por vía oral y la ideación suicida, y esta última debe reflejarse como reacción adversa en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen 5 mg de finasterida por vía oral con una frecuencia «no conocida». El PRAC señaló que la información sobre el producto de los medicamentos que contienen finasterida 5 mg por vía oral ya contiene una advertencia sobre las alteraciones del estado de ánimo, incluida la ideación suicida.

En la bibliografía científica, los estudios relacionados con la HBP no encontraron un aumento del riesgo de suicidio con finasterida 5 mg, excepto en un estudio en el que participaron usuarios de finasterida tanto para la AAM como para la HBP y en el que se notificó el riesgo de suicidio a tasas agrupadas. Sin embargo, los limitados datos del estudio sobre el riesgo de suicidio impidieron llegar a conclusiones sobre la fuerza de las pruebas. El menor riesgo de ideación suicida observado en pacientes tratados con finasterida 5 mg en comparación con los tratados con finasterida 1 mg sigue sin explicarse según la bibliografía revisada.

No se identificaron pruebas específicas de finasterida 5 mg en combinación en dosis fijas con tadalafilo o tamsulosina por vía oral. Dado que estas combinaciones de dosis fijas están autorizadas para la misma indicación que el componente único de finasterida 5 mg, deben seguir las mismas recomendaciones.

El PRAC concluyó que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen 5 mg de finasterida por vía oral sigue siendo favorable, a reserva de las modificaciones acordadas de la información sobre el producto descritas anteriormente.

Medicamentos que contienen dutasterida, por vía oral

Aunque se notificaron acontecimientos adversos relacionados con las tendencias suicidas en ensayos clínicos con dutasterida y dutasterida en combinación a dosis fijas con tamsulosina, no se identificó ningún desequilibrio en los acontecimientos relacionados con las tendencias suicidas en comparación con placebo u otros grupos de tratamiento de comparación.

De los 739 casos identificados en el análisis de la EV tanto para la finasterida como para la dutasterida, solo se notificó un caso con la dutasterida y se consideró que probablemente estaba relacionado. Además, se evaluaron 12 casos posiblemente relacionados con la dutasterida, uno de los cuales implicaba el uso tanto de dutasterida como de finasterida.

Con respecto a la bibliografía, no se han identificado datos que indiquen un mayor riesgo de suicidio asociado a dutasterida.

Sobre la base de los datos revisados en el procedimiento, el PRAC no identificó pruebas suficientes que vincularan la ideación suicida a los medicamentos que contienen dutasterida. Sin embargo, basándose en el mecanismo de acción común de los medicamentos pertenecientes a la clase de 5-ARI, el PRAC acordó que, como medida de precaución, debe incluirse en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen dutasterida una advertencia que haga referencia a un posible riesgo de alteraciones del estado de ánimo, como estado de ánimo deprimido, depresión y, con menor frecuencia, ideación suicida.

No se recopilaron pruebas específicas de dutasterida en dosis fijas combinadas con tamsulosina por vía oral. Dado que estos medicamentos están autorizados para la misma indicación que el monocomponente de dutasterida, deben seguir las mismas recomendaciones.

El PRAC concluyó que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen dutasterida por vía oral sigue siendo favorable, a reserva de las modificaciones acordadas de la información sobre el producto descritas anteriormente.

Medicamentos que contienen finasterida, por vía cutánea

No se han identificado datos bibliográficos pertinentes sobre el riesgo de ideación suicida y comportamientos con finasterida tópica.

Además, en el análisis de la EV no se identificaron casos posibles o probables relacionados con la finasterida para uso tópico en monoterapia (es decir, sin el uso de finasterida por vía oral como factor de confusión), y no se notificaron acontecimientos adversos relacionados con el suicidio en ensayos clínicos y estudios no clínicos.

Los datos de la bibliografía demostraron una exposición sistémica inferior en comparación con la finasterida por vía oral, aunque no excluye totalmente el riesgo de reacciones adversas sistémicas a los medicamentos. El PRAC señaló que la información sobre el producto de los medicamentos que contienen finasterida por vía cutánea ya incluye una advertencia relativa a las alteraciones del estado de ánimo asociadas a la finasterida 1 mg por vía oral, incluida la ideación suicida, así como la

posibilidad de exposición sistémica con finasterida para uso tópico. En vista de la insuficiencia de pruebas para confirmar una relación causal entre la finasterida tópica y el riesgo de ideación suicida, y de la advertencia existente en la información sobre el producto relativa a los riesgos de alteración del estado de ánimo asociados al uso de finasterida oral, el PRAC acordó que no se considera necesaria ninguna actualización de la información sobre el producto para la finasterida por vía cutánea.

El PRAC concluyó que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen finasterida por vía cutánea sigue siendo favorable, y que no está justificada ninguna modificación de la información sobre el producto sobre la base de los datos evaluados en el procedimiento.

Todos los medicamentos que contienen finasterida y dutasterida

También se acordó una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC), junto con un plan de comunicación para informar a los profesionales sanitarios pertinentes de las nuevas medidas para minimizar el riesgo de ideación suicida en los medicamentos que contienen finasterida y dutasterida.

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando lo siguiente:

- El PRAC examinó el procedimiento de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE a partir de los datos de farmacovigilancia sobre los medicamentos que contienen finasterida y dutasterida.
- El PRAC revisó los datos disponibles en relación con la ideación suicida y los comportamientos asociados al uso de medicamentos que contienen finasterida y dutasterida. Esto incluyó las respuestas presentadas por escrito por los titulares de las autorizaciones de comercialización, los datos de los ensayos clínicos, las notificaciones espontáneas y la bibliografía, los datos no clínicos, así como las intervenciones de terceros.
- Sobre la base de los casos evaluados de ideación suicida o comportamientos suicidas notificados con finasterida oral, el PRAC confirmó una asociación causal entre la finasterida oral y la ideación suicida. Por consiguiente, la ideación suicida debe reflejarse como reacción adversa en la información sobre el producto de todos los medicamentos que contienen finasterida 1 mg o finasterida 5 mg por vía oral.
- El PRAC señaló que la información sobre el producto de todos los medicamentos que contienen finasterida 1 mg o finasterida 5 mg por vía oral ya incluye una advertencia sobre las alteraciones del estado de ánimo, incluida la ideación suicida.
- El PRAC concluyó que la disfunción sexual (una reacción adversa conocida de la finasterida) puede contribuir potencialmente a la ideación suicida en algunos pacientes tratados con finasterida 1 mg por vía oral y recomendó que esto se reflejara en la información sobre el producto de estos medicamentos.
- El PRAC no identificó pruebas suficientes que vincularan la ideación suicida a los medicamentos que contienen dutasterida. Sin embargo, basándose en el mecanismo de acción común de los medicamentos pertenecientes a la clase de los inhibidores de la 5-alfa reductasa, el PRAC estuvo de acuerdo en que, como medida de precaución, debe reflejarse en la información sobre el producto de los medicamentos que contienen dutasterida por vía oral una advertencia que haga referencia al posible riesgo de alteraciones del estado de ánimo, incluido el estado de ánimo deprimido, la depresión y, con menor frecuencia, la ideación suicida.
- El PRAC señaló que la mayoría de los casos de ideación suicida se notificaron después del tratamiento con finasterida para la alopecia androgénica, a pesar de una exposición

considerablemente mayor por el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. Por consiguiente, el PRAC recomendó que se proporcionara en el interior del envase una tarjeta para el paciente para los medicamentos que contienen finasterida 1 mg por vía oral, a fin de informar a los pacientes sobre los riesgos de alteraciones del estado de ánimo y de disfunción sexual que puedan contribuir a estas reacciones y proporcionar instrucciones sobre el curso de acción adecuado en caso de que se produzcan. Esta medida adicional de minimización del riesgo debe reflejarse en un plan de gestión de riesgos.

- El PRAC no identificó pruebas suficientes que vincularan la ideación suicida a los medicamentos que contienen finasterida por vía cutánea que pudieran dar lugar a una actualización de la advertencia existente sobre las alteraciones del estado de ánimo.

En vista de lo anterior, el Comité considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen finasterida 1 mg, finasterida 5 mg o dutasterida por vía oral sigue siendo favorable, a reserva de las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y las medidas de minimización del riesgo, según proceda.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen finasterida 1 mg, finasterida 5 mg o dutasterida por vía oral.

El Comité también considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen finasterida por vía cutánea sigue siendo favorable y recomienda el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización.

Dictamen del CMDh

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CMDh está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos de la recomendación.

Conclusión general

En consecuencia, el CMDh considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen finasterida 1 mg, finasterida 5 mg o dutasterida, por vía oral, sigue siendo favorable, sujeta a las modificaciones de la información sobre el producto, las medidas de minimización de riesgos y las condiciones, según proceda. Por consiguiente, el CMDh recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen finasterida 1 mg, finasterida 5 mg o dutasterida, por vía oral.

El CMD también considera que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen finasterida por vía cutánea sigue siendo favorable y recomienda el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización.