

Allegato II
Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Finasteride e dutasteride appartengono alla classe degli inibitori della 5-alfa riduttasi (5-ARI), che bloccano l'enzima 5-alfa-reduttasi, riducendo la conversione del testosterone nella sua forma attiva, il diidrotestosterone (DHT). Il DHT svolge un ruolo importante in diverse malattie o condizioni, tra cui l'alopecia androgenetica maschile (MAA) e l'iperplasia prostatica benigna (BPH).

Finasteride 1 mg compresse è stato autorizzato nell'Unione europea (UE) nel 1998 ed è disponibile per uso orale per il trattamento di uomini di età compresa tra 18 e 41 anni con perdita di capelli di tipo maschile in uno stadio precoce (nota anche come MAA). Dal 2020 finasteride è autorizzato anche per uso topico, in particolare per uso cutaneo come soluzione spray cutanea al dosaggio di 2,275 mg/mL con la stessa indicazione. Ai fini delle presenti conclusioni scientifiche, i termini "uso topico" e "uso cutaneo" sono usati in modo intercambiabile. Inoltre, finasteride è autorizzato al dosaggio di 5 mg per uso orale per il trattamento sintomatico della BPH e per la prevenzione di eventi urologici dal 1992. Finasteride 5 mg per uso orale è autorizzato anche in associazione con sildenafil, un inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5, o tamsulosina, un alfabloccante, nelle stesse indicazioni.

Nell'UE dutasteride 0,5 mg capsule è stato autorizzato nel 2001 per uso orale ed è indicato per la gestione della BPH sintomatica al fine di alleviare i sintomi e ridurre il rischio di ritenzione urinaria acuta e la potenziale necessità di intervento chirurgico. Dutasteride è autorizzato anche in associazione con tamsulosina per la stessa indicazione.

Sulla base dei dati valutati nella procedura, l'esposizione cumulativa dei pazienti a livello mondiale è stimata a 270 756 672,5 anni-paziente per i medicinali contenenti finasteride utilizzati in monoterapia e a 82 197 163,81 anni-paziente per i medicinali contenenti dutasteride utilizzati in monoterapia. Sulla base dei dati tratti dall'ultima procedura di valutazione unica del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUSA) per finasteride [data di chiusura della raccolta dei dati (*data lock point*): 31 agosto 2023], l'esposizione cumulativa dei pazienti per i medicinali contenenti finasteride 5 mg per uso orale è stimata tre volte superiore a quella dei medicinali contenenti finasteride 1 mg per uso orale.

Sebbene il rischio di disturbi psichiatrici fosse già noto per i medicinali contenenti finasteride, una procedura di condivisione del lavoro sulla variazione (SE/H/xxxx/WS/728) si è conclusa nel 2024 sull'inclusione dell'ideazione suicidaria come reazione avversa al farmaco nelle informazioni sul prodotto relative ai medicinali *originator* contenenti finasteride 1 mg (Propecia) e finasteride 5 mg (Proscar) per uso orale con frequenza "non nota".

In Francia, dal 2019 sono state attuate misure di minimizzazione del rischio in merito ai rischi di disturbi psichiatrici e sessuali associati a finasteride 1 mg per uso orale (tra cui un'avvertenza sul confezionamento secondario, un foglio informativo per il paziente, un'apposita sezione sul sito web dell'agenzia nazionale e informazioni dirette ai medici via e-mail). Tuttavia, casi di disturbi psichiatrici, tra cui ideazione suicidaria e disfunzione sessuale, sono ancora segnalati a livello nazionale. Pertanto, la Francia ha ritenuto necessario riesaminare tutti i dati disponibili sull'ideazione suicidaria e sul suicidio associati ai medicinali contenenti finasteride 1 mg per uso orale e il loro impatto sul rapporto beneficio/rischio di detti medicinali. La Francia ha inoltre ritenuto che l'ambito del riesame dovrebbe includere i medicinali contenenti finasteride 5 mg nonché i prodotti contenenti dutasteride in considerazione del meccanismo d'azione comune alla classe degli inibitori della 5-alfa riduttasi.

Il 13 settembre 2024 la Francia (ANSM) ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE sulla base dei dati di farmacovigilanza e ha chiesto al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti finasteride e dutasteride e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti.

L'8 maggio 2025 il PRAC ha adottato una raccomandazione che è stata quindi esaminata dal Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human*, CMDh), conformemente all'articolo 107 *duodecies* della direttiva 2001/83/CE.

Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

Il PRAC ha preso in considerazione tutti i dati disponibili in relazione alle preoccupazioni in materia di sicurezza legate all'ideazione suicidaria e ai comportamenti suicidari associati all'uso di medicinali contenenti finasteride e dutasteride. Tali dati includevano le risposte presentate per iscritto dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i dati provenienti da sperimentazioni cliniche, da segnalazioni spontanee e dalla letteratura, i dati non clinici nonché gli interventi di terzi.

Finasteride e dutasteride appartengono entrambi alla classe degli inibitori della 5-alfa riduttasi. In quanto tali, entrambi inibiscono la 5-alfa-reduttasi (5-AR) di tipo II, che riduce la conversione del testosterone in DHT. Il riesame ha inoltre rilevato che gli inibitori della 5-alfa riduttasi possono contribuire all'insorgere di effetti indesiderati neuropsichiatrici alterando gli steroidi neuroattivi e i loro metaboliti. Tuttavia, gli effetti neuropsichiatrici degli inibitori della 5-alfa riduttasi non sono ancora stati pienamente caratterizzati.

I dati non clinici riesaminati nell'ambito di questa procedura non hanno consentito di trarre conclusioni. I risultati dei vari studi sono incoerenti e, considerando le dosi elevate utilizzate (superiori alla dose giornaliera massima raccomandata nell'uomo) e le vie non orali utilizzate, la rilevanza clinica e la traducibilità di questi risultati per l'uomo rimangono limitate e incerte.

L'efficacia dei medicinali contenenti finasteride e dutasteride nelle indicazioni autorizzate è considerata consolidata e non è stata messa in discussione in questa procedura. L'efficacia è stata precedentemente dimostrata in numerosi studi e nel corso della presente revisione non sono stati individuati nuovi dati sull'efficacia.

Sulla base dei seguenti dati sulla sicurezza, sono state tratte conclusioni per ciascuna sostanza e via di somministrazione, che hanno portato a una valutazione globale del rapporto beneficio/rischio per ciascuna formulazione.

Medicinali contenenti finasteride 1 mg, per uso orale

Sulla base del riesame dei dati sulla sicurezza, non sono stati segnalati eventi avversi correlati al suicidio nelle sperimentazioni cliniche per finasteride 1 mg per uso orale.

Dei 739 casi individuati in EudraVigilance (EV) sia per finasteride sia per dutasteride, l'analisi di EV ha individuato 313 casi unici riguardanti finasteride orale (da 1 mg, 5 mg o con dosaggio non specificato). Di questi, 15 sono stati giudicati probabilmente correlati e 14 di questi casi sono stati segnalati per finasteride 1 mg, compreso un caso mortale. Un dechallenge positivo è stato riscontrato in 11 casi riguardanti finasteride 1 mg. Inoltre, 298 casi riguardanti finasteride orale (da 1 mg, 5 mg o con dosaggio non specificato) sono stati valutati come possibilmente correlati; in 248 di questi casi è stato segnalato l'uso di finasteride 1 mg. Si ritiene che questi risultati corroborino un'associazione causale tra finasteride orale e l'ideazione suicidaria. Pertanto, il PRAC ha confermato un'associazione causale tra finasteride orale e ideazione suicidaria e quest'ultima deve essere indicata come reazione avversa al farmaco nelle informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti finasteride 1 mg per uso orale con frequenza "non nota". Il PRAC ha osservato che le informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti finasteride 1 mg per uso orale contengono già un'avvertenza sulle alterazioni dell'umore, compresa l'ideazione suicidaria.

In letteratura, gli studi hanno suggerito un aumento del rischio di suicidio con finasteride 1 mg. Tuttavia, limitazioni significative hanno impedito di trarre conclusioni definitive.

In termini di fattori di rischio che potrebbero aumentare il rischio di sviluppare ideazione suicidaria e comportamenti suicidari, il riesame della letteratura scientifica non ha consentito di trarre conclusioni definitive. Tuttavia, sulla base dei dati della letteratura disponibili relativi alla MAA, unitamente ai dati dell'analisi di EV, i risultati hanno suggerito che la disfunzione sessuale può contribuire all'ideazione suicidaria in alcuni pazienti trattati con finasteride per l'indicazione relativa all'alopecia androgenetica maschile. Di conseguenza, il PRAC ha concluso che queste informazioni devono essere riportate nelle informazioni sul prodotto relative a questi medicinali.

Il PRAC ha osservato che la maggior parte dei casi di ideazione suicidaria è stata segnalata a seguito di un trattamento con finasteride per la MAA, nonostante un'esposizione notevolmente maggiore nel trattamento della BPH. Al fine di sensibilizzare maggiormente i pazienti, il PRAC ha raccomandato l'introduzione di una scheda per i pazienti da mettere a disposizione all'interno della confezione per informare i pazienti in merito ai rischi di alterazioni dell'umore, compresa l'ideazione suicidaria (già riportati nelle informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti finasteride 1 mg per uso orale), e di disfunzione sessuale che possono contribuire a tali reazioni, e di fornire istruzioni sulla linea d'azione appropriata in caso di comparsa di tali reazioni.

Il PRAC ha concluso che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti finasteride 1 mg per uso orale rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e le misure di minimizzazione del rischio sopra descritte.

Medicinali contenenti finasteride 5 mg, per uso orale

Sulla base del riesame dei dati sulla sicurezza, non sono stati segnalati eventi avversi correlati al suicidio nelle sperimentazioni cliniche per finasteride 5 mg.

Dall'analisi di EV, 15 casi unici riguardanti finasteride orale sono stati valutati come probabilmente correlati, incluso un caso segnalato con finasteride 5 mg. Un caso probabile in cui è stato segnalato un dechallenge è stato rilevato per finasteride 5 mg nel trattamento della BPH. Dei 298 casi riguardanti finasteride orale (da 1 mg, 5 mg o con dosaggio non specificato) valutati come possibilmente correlati, in 15 casi è stato segnalato l'uso di finasteride 5 mg. Si ritiene che questi risultati corroborino un'associazione causale tra finasteride orale e l'ideazione suicidaria. Pertanto, il PRAC ha confermato un'associazione causale tra finasteride orale e ideazione suicidaria e quest'ultima deve essere indicata come reazione avversa al farmaco nelle informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti finasteride 5 mg per uso orale con frequenza "non nota". Il PRAC ha osservato che le informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti finasteride 5 mg per uso orale contengono già un'avvertenza sulle alterazioni dell'umore, compresa l'ideazione suicidaria.

In letteratura, gli studi relativi alla BPH non hanno riscontrato un aumento del rischio di suicidio con finasteride 5 mg, ad eccezione di uno studio che ha incluso gli utilizzatori di finasteride sia per la MAA sia per la BPH e ha segnalato un rischio di suicidio a tassi combinati. Tuttavia, i dati limitati dello studio sul rischio di suicidio hanno impedito di trarre conclusioni sulla solidità delle prove. Il minor rischio di ideazione suicidaria osservato nei pazienti che hanno assunto finasteride 5 mg rispetto a quelli che hanno assunto finasteride 1 mg rimane inspiegabile sulla base della letteratura rivista.

Non sono state individuate prove specifiche per finasteride 5 mg in combinazione a dose fissa con tadalafil o tamsulosina per uso orale. Poiché queste combinazioni a dose fissa sono autorizzate per la stessa indicazione di finasteride 5 mg mono-componente, devono seguire le stesse raccomandazioni.

Il PRAC ha concluso che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti finasteride 5 mg per uso orale rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto sopra descritte.

Medicinali contenenti dutasteride, per uso orale

Sebbene negli studi clinici con dutasteride e con combinazione a dose fissa di dutasteride con tamsulosina siano stati segnalati eventi avversi correlati alla suicidalità, non è stato individuato alcuno squilibrio negli eventi correlati alla suicidalità rispetto al placebo o ad altri bracci di trattamento di confronto.

Dei 739 casi individuati nell'analisi di EV sia per finasteride sia per dutasteride, solo un caso è stato segnalato con dutasteride e valutato come probabilmente correlato. Inoltre, sono stati valutati 12 casi come possibilmente correlati a dutasteride, uno dei quali riguardava l'uso sia di dutasteride sia di finasteride.

Per quanto riguarda la letteratura, non sono stati individuati dati che indichino un aumento del rischio di suicidio associato a dutasteride.

Sulla base dei dati riesaminati nella procedura, il PRAC non ha individuato prove sufficienti a stabilire un legame tra l'ideazione suicidaria e i medicinali contenenti dutasteride. Tuttavia, sulla base del meccanismo d'azione comune dei medicinali appartenenti alla classe degli inibitori della 5-alfa riduttasi, il PRAC ha convenuto che, come misura precauzionale, nelle informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti dutasteride debba essere inclusa un'avvertenza relativa a un potenziale rischio di alterazioni dell'umore, tra cui umore depresso, depressione e, meno frequentemente, ideazione suicidaria.

Non sono state raccolte prove specifiche per dutasteride in combinazione a dose fissa con tamsulosina per uso orale. Poiché questi medicinali sono autorizzati per la stessa indicazione di dutasteride come monocomponente, devono seguire le stesse raccomandazioni.

Il PRAC ha concluso che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti dutasteride per uso orale rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto sopra descritte.

Medicinali contenenti finasteride, per uso cutaneo

Non sono stati individuati dati pertinenti della letteratura riguardanti il rischio di ideazione suicidaria e comportamenti suicidari con finasteride per uso topico.

Inoltre, nell'analisi di EV non sono stati individuati casi possibili o probabili legati a finasteride per uso topico in monoterapia (ossia senza l'uso di finasteride per uso orale come fattore confondente) e non sono stati segnalati eventi avversi correlati al suicidio nelle sperimentazioni cliniche e negli studi non clinici.

I dati della letteratura hanno dimostrato un'esposizione sistemica inferiore rispetto a finasteride per uso orale, sebbene non escludano completamente il rischio di reazioni avverse al farmaco sistemiche. Il PRAC ha osservato che le informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti finasteride per uso cutaneo includono già un'avvertenza relativa alle alterazioni dell'umore in associazione con finasteride 1 mg per uso orale, compresa l'ideazione suicidaria, nonché la possibilità di esposizione sistemica con finasteride per uso topico. In considerazione delle prove insufficienti a confermare un'associazione causale tra finasteride per uso topico e il rischio di ideazione suicidaria nonché dell'avvertenza esistente nelle informazioni sul prodotto riguardo ai rischi di alterazioni dell'umore associate all'uso di finasteride orale, il PRAC ha convenuto che non è ritenuto necessario alcun aggiornamento delle informazioni sul prodotto per finasteride per uso cutaneo.

Il PRAC ha concluso che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti finasteride per uso cutaneo rimane favorevole e che non è giustificata alcuna modifica alle informazioni sul prodotto sulla base dei dati valutati nella procedura.

Tutti i medicinali contenenti finasteride e dutasteride

È stata inoltre concordata una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC), unitamente a un piano di comunicazione per informare gli operatori sanitari interessati in merito alle nuove misure volte a ridurre al minimo il rischio di ideazione suicidaria con i medicinali contenenti finasteride e dutasteride.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando che:

- Il PRAC ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE derivante dai dati di farmacovigilanza relativi ai medicinali contenenti finasteride e dutasteride.
- Il PRAC ha esaminato i dati disponibili in relazione all'ideazione suicidaria e ai comportamenti suicidari associati all'uso di medicinali contenenti finasteride e dutasteride. Tali dati includevano le risposte presentate per iscritto dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, i dati provenienti da sperimentazioni cliniche, da segnalazioni spontanee e dalla letteratura, i dati non clinici nonché gli interventi di terzi.
- Sulla base della valutazione dei casi di ideazione suicidaria o di comportamenti suicidari segnalati con finasteride orale, il PRAC ha confermato un'associazione causale tra finasteride orale e ideazione suicidaria. Pertanto, l'ideazione suicidaria deve essere indicata come reazione avversa al farmaco nelle informazioni sul prodotto relative a tutti i medicinali contenenti finasteride 1 mg o finasteride 5 mg per uso orale.
- Il PRAC ha osservato che le informazioni sul prodotto relative a tutti i medicinali contenenti finasteride 1 mg o finasteride 5 mg per uso orale includono già un'avvertenza sulle alterazioni dell'umore, compresa l'ideazione suicidaria.
- Il PRAC ha concluso che la disfunzione sessuale (una reazione avversa al farmaco nota di finasteride) può contribuire all'ideazione suicidaria in alcuni pazienti trattati con finasteride 1 mg per uso orale e ha raccomandato che ciò sia riportato nelle informazioni sul prodotto relative a questi medicinali.
- Il PRAC non ha individuato prove sufficienti a stabilire un legame tra l'ideazione suicidaria e i medicinali contenenti dutasteride. Tuttavia, sulla base del meccanismo d'azione comune dei medicinali appartenenti alla classe degli inibitori della 5-alfa riduttasi, il PRAC ha convenuto che, come misura precauzionale, nelle informazioni sul prodotto relative ai medicinali contenenti dutasteride per uso orale debba essere inclusa un'avvertenza relativa a un potenziale rischio di alterazioni dell'umore, tra cui umore depresso, depressione e, meno frequentemente, ideazione suicidaria.

- Il PRAC ha osservato che la maggior parte dei casi di ideazione suicidaria è stata segnalata a seguito di un trattamento con finasteride per l'alopecia androgenetica, nonostante un'esposizione notevolmente maggiore nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna. Il PRAC ha pertanto raccomandato una scheda per i pazienti relativa ai medicinali contenenti finasteride 1 mg per uso orale, da fornire all'interno della confezione per informare i pazienti in merito ai rischi di alterazioni dell'umore e di disfunzione sessuale che possono contribuire a tali reazioni, e di fornire istruzioni sulla linea d'azione appropriata in caso di comparsa di tali reazioni. Questa misura aggiuntiva di minimizzazione del rischio deve figurare in un piano di gestione del rischio.
- Il PRAC non ha individuato prove sufficienti a stabilire un legame tra l'ideazione suicidaria e i medicinali contenenti finasteride per uso cutaneo che richiederebbe un aggiornamento dell'avvertenza esistente sulle alterazioni dell'umore.

Alla luce di quanto sopra, il Comitato ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti finasteride 1 mg, finasteride 5 mg o dutasteride per uso orale rimanga favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e le misure di minimizzazione del rischio, a seconda dei casi.

Di conseguenza, il Comitato raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti finasteride 1 mg, finasteride 5 mg o dutasteride per uso orale.

Il Comitato ritiene inoltre che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti finasteride per uso cutaneo rimanga favorevole e raccomanda il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Parere del CMDh

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CMDh concorda con le relative conclusioni generali e con le motivazioni della raccomandazione.

Conclusioni generali

Di conseguenza, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti finasteride 1 mg, finasteride 5 mg o dutasteride, per uso orale, rimanga favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto, alle misure di minimizzazione del rischio e alla condizione, se del caso. Il CMDh raccomanda pertanto la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per i medicinali contenenti finasteride 1 mg, finasteride 5 mg o dutasteride per uso orale.

Il CMD ritiene inoltre che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti finasteride per uso cutaneo rimanga favorevole e raccomanda il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio.