

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

A finasterida e a dutasterida pertencem à classe dos inibidores de 5-alfa-redutase (5-ARI). Os 5-ARI bloqueiam a enzima 5-alfa-redutase, reduzindo a conversão da testosterona na sua forma ativa, a di-hidrotestosterona (DHT). A DHT desempenha um papel importante em várias doenças ou patologias, incluindo a alopecia androgenética masculina (MAA) e a hiperplasia próstata benigna (BPH).

O comprimido finasterida 1 mg foi autorizado na União Europeia (UE) em 1998 e está disponível para uso oral no tratamento de homens com idades compreendidas entre os 18 e os 41 anos com perda de cabelo masculina numa fase precoce (também conhecida como MAA). Desde 2020, a finasterida é também autorizada para uso tópico, especificamente para uso cutâneo como solução de pulverização cutânea, em dosagem de 2,275 mg/ml com a mesma indicação. Para efeitos das presentes conclusões científicas, os termos «uso tópico» e «uso cutâneo» são utilizados indistintamente. Além disso, a finasterida é autorizada em dosagem de 5 mg para uso oral no tratamento sintomático de BPH e na prevenção de eventos urológicos desde 1992. A finasterida 5 mg para uso oral é também autorizada em associação com sildenafil, um inibidor da fosfodiesterase 5, ou tamsuloína, um bloqueador alfa, nas mesmas indicações.

Na UE, a cápsula de dutasterida 0,5 mg foi autorizada em 2001 para uso oral e está indicada para o tratamento da BPH sintomática para aliviar os sintomas e diminuir o risco de retenção urinária aguda e a potencial necessidade de cirurgia. A dutasterida é também autorizada em associação com tamsulosina para a mesma indicação.

Com base nos dados avaliados no procedimento, estima-se que a exposição cumulativa dos doentes a nível mundial seja de 270 756 672,5 doentes-anos para os medicamentos que contêm finasterida utilizados como monoterapia e de 82 197 163,81 doentes-anos para os medicamentos que contêm dutasterida utilizados como monoterapia. Com base nos dados do último procedimento de avaliação única do relatório periódico de segurança (PSUSA) para a finasterida (ponto de bloqueio de dados: 31 de agosto de 2023), estima-se que a exposição cumulativa dos doentes para os medicamentos que contêm finasterida 5 mg para uso oral seja três vezes superior à dos medicamentos que contêm finasterida 1 mg para uso oral.

Embora o risco de perturbações do foro psiquiátrico já fosse conhecido para os medicamentos que contêm finasterida, em 2024, foi concluído um procedimento de alteração da partilha de trabalho (SE/H/xxx/WS/728) sobre a inclusão da ideação suicida como reação adversa medicamentosa para a informação do medicamento dos medicamentos originadores que contêm finasterida 1 mg (Propecia) e finasterida 5 mg (Proscar) para uso oral com uma frequência «desconhecida».

Em França, foram implementadas, desde 2019, medidas de minimização do risco relacionadas com os riscos de perturbações do foro psiquiátrico e sexual associadas à finasterida 1 mg para uso oral (incluindo uma advertência na embalagem exterior, uma ficha de informação para o doente, uma secção dedicada no sítio Web da agência nacional e informações diretas por correio eletrónico para os médicos). No entanto, ainda são notificados casos de perturbações psiquiátricas, incluindo ideação suicida e disfunção sexual, a nível nacional. Por conseguinte, a França considerou necessário reavaliar todos os dados disponíveis sobre a ideação suicida e o suicídio relacionados com medicamentos que contêm finasterida 1 mg para uso oral e o seu impacto na relação benefício-risco destes medicamentos. A França também considerou que o âmbito da revisão deve incluir medicamentos que contêm finasterida 5 mg, bem como medicamentos que contêm dutasterida, tendo em conta o mecanismo de ação comum à classe de 5-ARI.

Em 13 de setembro de 2024, a França (ANSM) desencadeou um procedimento nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante de dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que

avaliasse o impacto das preocupações acima referidas na relação benefício-risco dos medicamentos que contêm finasterida e dutasterida e emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

O PRAC adotou uma recomendação em 8 de maio de 2025 que foi em seguida examinada pelo CMDh, em conformidade com o artigo 107.^o-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo geral da avaliação científica pelo PRAC

O PRAC considerou todos os dados disponíveis relativamente às preocupações de segurança da ideação suicida e dos comportamentos suicidas associados à utilização de medicamentos que contêm finasterida e dutasterida. Tal incluiu as respostas apresentadas por escrito pelos titulares de autorizações de introdução no mercado, dados provenientes de ensaios clínicos, de notificações espontâneas e da literatura, dados não clínicos, bem como intervenções de terceiros.

Tanto o finasterida como o dutasterida pertencem à classe dos 5-ARI. Como tal, ambos inibem a 5-alfa-redutase de tipo II (5-AR), o que reduz a conversão da testosterona em DHT. A revisão também observou que os 5-ARI podem desempenhar um papel nos efeitos secundários neuropsiquiátricos ao alterar os esteroides neuroativos e os seus metabolitos. No entanto, os efeitos neuropsiquiátricos dos 5-ARI ainda não foram totalmente caracterizados.

Os dados não clínicos analisados no contexto deste procedimento não permitiram tirar conclusões. Os resultados dos estudos são incoerentes e, tendo em conta as doses elevadas utilizadas (superiores à dose diária máxima recomendada em seres humanos) e as vias não orais utilizadas, a relevância clínica e a traduzibilidade destes resultados para os seres humanos continuam a ser limitadas e incertas.

A eficácia dos medicamentos que contêm finasterida e dutasterida nas indicações autorizadas é considerada bem estabelecida e não foi questionada neste procedimento. A eficácia foi previamente demonstrada em vários estudos e não foram identificados novos dados de eficácia durante esta revisão.

Com base nos seguintes dados de segurança, foram retiradas conclusões para cada substância e via de administração, o que levou a uma avaliação global da relação benefício-risco para cada formulação.

Medicamentos que contêm finasterida 1 mg para uso oral

Com base na análise dos dados de segurança, não foram notificados acontecimentos adversos relacionados com o suicídio em ensaios clínicos para a finasterida 1 mg para uso oral.

Dos 739 casos identificados no EudraVigilance (EV) tanto para a finasterida como para a dutasterida, a análise do EV identificou 313 casos únicos envolvendo finasterida oral (1 mg, 5 mg ou com dosagem não especificada). Destes, 15 foram considerados provavelmente relacionados, tendo 14 destes casos sido comunicados para a finasterida 1 mg, incluindo um caso fatal. Verificou-se um desdesafio positivo em 11 casos envolvendo finasterida 1 mg. Além disso, 298 casos envolvendo finasterida oral (1 mg, 5 mg ou com dosagem não especificada) foram avaliados como possivelmente relacionados, incluindo 248 destes casos que comunicaram a utilização de finasterida 1 mg. Estas constatações são consideradas favoráveis a uma associação causal entre a finasterida oral e a ideação suicida. Por conseguinte, o PRAC confirmou uma associação causal entre a finasterida oral e a ideação suicida, devendo esta última ser refletida como uma reação adversa medicamentosa na informação do medicamento de medicamentos que contêm finasterida 1 mg para uso oral com uma frequência «desconhecida». O PRAC observou que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm finasterida 1 mg para uso oral já contém uma advertência sobre alterações do humor, incluindo ideação suicida.

Na literatura, estudos sugeriram um aumento do risco de suicídio com finasterida 1 mg. No entanto, limitações significativas impediram que se tirassem conclusões definitivas.

Em termos de fatores de risco que poderiam aumentar o risco de desenvolvimento de ideação suicida e de comportamentos suicidas, a revisão da literatura científica não permitiu tirar conclusões definitivas. No entanto, com base nos dados bibliográficos disponíveis sobre a MAA, juntamente com os dados de análise do EV, as conclusões sugeriram que a disfunção sexual pode contribuir para a ideação suicida em alguns doentes tratados com finasterida para a indicação de MAA. Consequentemente, o PRAC concluiu que esta informação deve ser refletida na informação do medicamento destes medicamentos.

O PRAC observou que a maioria dos casos de ideação suicida foram notificados após tratamento com finasterida para MAA, apesar de uma exposição consideravelmente maior decorrente do tratamento da BPH. A fim de aumentar a sensibilização dos doentes, o PRAC recomendou a introdução de um cartão do doente a disponibilizar na embalagem para informar os doentes sobre os riscos de alterações do humor, incluindo ideação suicida (já refletida na informação do medicamento de medicamentos que contêm finasterida 1 mg para uso oral), bem como sobre disfunção sexual que pode contribuir para estas reações, e fornecer instruções sobre a via de ação adequada caso estas ocorram.

O PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm finasterida 1 mg para uso oral permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento e das medidas de minimização do risco, conforme descrito acima.

Medicamentos contendo finasterida 5 mg, para uso oral

Com base na análise dos dados de segurança, não foram notificados acontecimentos adversos relacionados com o suicídio em ensaios clínicos para a finasterida 5 mg.

Com base na análise do EV, foram avaliados 15 casos únicos que envolviam finasterida oral como provavelmente relacionados, incluindo um caso comunicado com 5 mg de finasterida. Foi identificado um caso provável de descontinuação de finasterida 5 mg em BPH. Dos 298 casos que envolvem finasterida oral (1 mg, 5 mg ou com dosagem não especificada), avaliados como possivelmente relacionados, 15 casos comunicaram a utilização de finasterida 5 mg. Estas constatações são consideradas favoráveis a uma associação causal entre a finasterida oral e a ideação suicida. Por conseguinte, o PRAC confirmou uma associação causal entre a finasterida oral e a ideação suicida, devendo esta última ser refletida como uma reação medicamentosa adversa na informação do medicamento de medicamentos que contenham finasterida 5 mg para uso oral com uma frequência «desconhecida». O PRAC observou que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm finasterida 5 mg para uso oral já contém uma advertência sobre alterações do humor, incluindo ideação suicida.

Na literatura, os estudos relacionados com a BPH não revelaram um risco acrescido de suicídio com finasterida 5 mg, exceto num estudo que incluiu utilizadores de finasterida tanto para a MAA como para a BPH e comunicou o risco de suicídio a taxas agrupadas. No entanto, os dados limitados do estudo sobre o risco de suicídio impediram quaisquer conclusões sobre a força das evidências. O menor risco de ideação suicida observado nos doentes que tomaram finasterida 5 mg, em comparação com os que tomaram finasterida 1 mg, continua por explicar com base na literatura revista.

Não foram identificadas evidências específicas para a finasterida 5 mg em associação de dose fixa com tadalafila ou tansulosina para uso oral. Uma vez que estas combinações de dose fixa são autorizadas para a mesma indicação que a finasterida 5 mg monocomponente, devem seguir as mesmas recomendações.

O PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm finasterida 5 mg para uso oral permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento descritas anteriormente.

Medicamentos que contêm dutasterida para uso oral

Embora tenham sido notificados acontecimentos adversos relacionados com a suicidalidade em ensaios clínicos com a associação de dose fixa de dutasterida e dutasterida com tansulosina, não foi identificado qualquer desequilíbrio nos acontecimentos relacionados com a suicidalidade em comparação com o placebo ou outros braços de tratamento comparadores.

Dos 739 casos identificados na análise de EV para finasterida e dutasterida, apenas um caso foi comunicado com dutasterida e avaliado como provavelmente relacionado. Além disso, foram avaliados 12 casos como possivelmente relacionados com a dutasterida, um dos quais envolveu a utilização de dutasterida e de finasterida.

Relativamente à literatura, não foram identificados dados que indiquem um risco aumentado de suicídio associado à dutasterida.

Com base nos dados revistos no procedimento, o PRAC não identificou elementos de prova suficientes que associem a ideação suicida a medicamentos que contêm dutasterida. No entanto, com base no mecanismo de ação comum dos medicamentos pertencentes à classe dos 5-ARI, o PRAC concordou que, como medida de precaução, deve ser incluída uma advertência relativa a um potencial risco de alterações do humor, incluindo humor deprimido, depressão e, com menos frequência, ideação suicida, na informação do medicamento dos medicamentos que contêm dutasterida.

Não foram recolhidas evidências específicas para o dutasterida em associação de dose fixa com tansulosina para uso oral. Uma vez que estes medicamentos são autorizados para a mesma indicação que o monocomponente de dutasterida, devem seguir as mesmas recomendações.

O PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm dutasterida para uso oral permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento anteriormente descritas.

Medicamentos que contêm finasterida, para uso cutâneo

Não foram identificados dados relevantes da literatura relativamente ao risco de ideação suicida e de comportamentos suicidas com finasterida tópica.

Além disso, não foram identificados na análise do EV casos possíveis ou prováveis associados ao finasterida para uso tópico em monoterapia (ou seja, sem a utilização de finasterida para uso oral como fator de confundimento) e não foram notificados acontecimentos adversos relacionados com suicídio em ensaios clínicos e estudos não clínicos.

Os dados da literatura demonstraram uma menor exposição sistémica em comparação com a finasterida para uso oral, embora não exclua completamente o risco de reações adversas medicamentosas sistémicas. O PRAC observou que a informação do medicamento dos medicamentos que contêm finasterida para uso cutâneo já inclui uma advertência relativa a alterações do humor em associação com finasterida 1 mg para uso oral, incluindo ideação suicida, bem como a possibilidade de exposição sistémica com finasterida para uso tópico. Tendo em conta a evidência insuficiente para confirmar uma associação causal entre a finasterida tópica e o risco de ideação suicida, e a advertência existente na informação do medicamento referente aos riscos de alterações do humor associadas ao uso de finasterida oral, o PRAC concordou que não é considerada necessária qualquer atualização da informação do medicamento para a finasterida para uso cutâneo.

O PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm finasterida para uso cutâneo continua a ser favorável e que não se justifica qualquer alteração da informação do medicamento com base nos dados avaliados no procedimento.

Todos os medicamentos que contêm finasterida e dutasterida

Foi também acordada uma comunicação direta com os profissionais de saúde (DHPC), juntamente com um plano de comunicação para informar os profissionais de saúde relevantes sobre as novas medidas para minimizar o risco de ideação suicida nos medicamentos que contêm finasterida e dutasterida.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância relativos aos medicamentos que contêm finasterida e dutasterida.
- O PRAC reviu os dados disponíveis relativamente à ideação suicida e aos comportamentos suicidas associados à utilização de medicamentos que contêm finasterida e dutasterida. Tal incluiu as respostas apresentadas por escrito pelos titulares de autorizações de introdução no mercado, dados de ensaios clínicos, notificações espontâneas e literatura, dados não clínicos, bem como intervenções de terceiros.
- Com base nos casos avaliados de ideação suicida ou de comportamentos suicidas notificados com finasterida oral, o PRAC confirmou uma associação causal entre a finasterida oral e a ideação suicida. Por conseguinte, a ideação suicida deve ser refletida como uma reação adversa medicamentosa na informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm finasterida 1 mg ou finasterida 5 mg para uso oral.
- O PRAC observou que a informação do medicamento de todos os medicamentos que contêm finasterida 1 mg ou finasterida 5 mg para uso oral já inclui uma advertência sobre alterações do humor, incluindo ideação suicida.
- O PRAC concluiu que a disfunção sexual (uma reação adversa medicamentosa conhecida da finasterida) pode ter um papel potencialmente contributivo na ideação suicida em alguns doentes a serem tratados com finasterida 1 mg para uso oral e recomendou que tal fosse refletido na informação do medicamento destes medicamentos.
- O PRAC não identificou evidências suficientes que associassem a ideação suicida aos medicamentos que contêm dutasterida. No entanto, com base no mecanismo de ação comum dos medicamentos pertencentes à classe dos inibidores da 5-alfa redutase, o PRAC concordou que deve ser refletida na informação do medicamento dos medicamentos que contêm dutasterida para uso oral, como medida de precaução, uma advertência relativa a um potencial risco de alterações do humor, incluindo humor depressivo, depressão e, com menos frequência, ideação suicida.

- O PRAC observou que a maioria dos casos de ideação suicida foram notificados após tratamento com finasterida para a alopecia androgenética, apesar de uma exposição consideravelmente maior decorrente do tratamento de hiperplasia próstata benigna. Por conseguinte, o PRAC recomendou a disponibilização de um cartão do doente para os medicamentos que contêm finasterida 1 mg para uso oral, no interior da embalagem, para informar os doentes sobre os riscos de alterações de humor, bem como de disfunção sexual, que possam contribuir para estas reações e fornecer instruções sobre o curso de ação adequado caso estas ocorram. Esta medida adicional de minimização do risco deve ser refletida num plano de gestão dos riscos.
- O PRAC não identificou elementos de prova suficientes que associem a ideação suicida a medicamentos que contêm finasterida para uso cutâneo, o que levaria a uma atualização da advertência existente sobre alterações do humor.

Tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm finasterida 1 mg, finasterida 5 mg ou dutasterida para uso oral permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento e das medidas de minimização do risco, conforme aplicável.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos que contenham finasterida 1 mg, finasterida 5 mg ou dutasterida para uso oral.

O Comité considera igualmente que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm finasterida para uso cutâneo continua a ser favorável e recomenda a manutenção das autorizações de introdução no mercado.

Posição do CMDh

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CMDh concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

Conclusão geral

Consequentemente, o CMDh considera que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm finasterida 1 mg, finasterida 5 mg ou dutasterida, para uso oral, permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento, das medidas de minimização dos riscos e da condição, conforme aplicável. Por conseguinte, o CMDh recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos que contenham finasterida 1 mg, finasterida 5 mg ou dutasterida, para uso oral.

O CDM considera igualmente que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm finasterida para uso cutâneo continua a ser favorável e recomenda a manutenção das autorizações de introdução no mercado.