

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Propecia 1 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 1 mg di finasteride.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ciascuna compressa contiene 110,4 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compressa rivestita con film, convessa, di colore marrone rossiccio, ottagonale, incisa con il logo "P" su un lato e "Propecia" sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Propecia è indicato negli uomini di età compresa tra 18 e 41 anni per gli stati precoci di alopecia androgenetica negli uomini. Propecia stabilizza il processo di alopecia androgenetica. Non è stata stabilita l'efficacia nella recessione bitemporale e nello stadio terminale della perdita dei capelli.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Una compressa (1 mg)/die con o lontano dai pasti.

Non c'è evidenza che un aumento del dosaggio determini un aumento dell'efficacia.

L'efficacia e la durata del trattamento devono essere continuamente valutate dal medico.

Generalmente prima che ci si possa attendere un riscontro di stabilizzazione della perdita dei capelli, sono richiesti da tre a sei mesi di trattamento in monosomministrazione giornaliera. Per mantenere il beneficio è raccomandato l'uso continuato. Se il trattamento viene sospeso, gli effetti benefici iniziano a regredire in 6 mesi e ritornano al livello di base in 9-12 mesi.

Modo di somministrazione

Donne che sono o possono potenzialmente essere in gravidanza, non devono venire a contatto con compresse di Propecia frantumate o rotte a causa del possibile assorbimento della finasteride e del conseguente rischio potenziale per il feto di sesso maschile (vedere paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento). Le compresse di Propecia hanno un rivestimento che impedisce il contatto con il principio attivo durante la normale manipolazione, purché le compresse non siano rotte o frantumate.

Pazienti con danno renale

Nei pazienti con danno renale non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio.

4.3 Controindicazioni

Controindicato nelle donne: vedere paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento e paragrafo 5.1 Proprietà farmacodinamiche.

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Popolazione pediatrica

Propecia **non deve essere usato nei bambini. Non esistono dati che dimostrino efficacia o sicurezza di finasteride in bambini di età inferiore a 18 anni.**

Effetti sull'antigene prostatico specifico (PSA)

Negli studi clinici con Propecia su uomini di età compresa tra 18 e 41 anni, il valore medio dell'antigene prostatico specifico (PSA) sierico è diminuito da 0,7 ng/ml, valore basale, a 0,5 ng/ml, al 12° mese. Prima di valutare il risultato di questa analisi, negli uomini in terapia con Propecia, si deve tener presente di raddoppiare i valori del PSA.

Effetti sulla fertilità

Vedere paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento.

Compromissione epatica

L'effetto dell'insufficienza epatica sulla farmacocinetica della finasteride non è stato studiato.

Cancro della mammella

Durante il periodo post-marketing è stato riportato cancro della mammella negli uomini che assumevano finasteride da 1 mg. I medici devono istruire i loro pazienti a riferire prontamente ogni variazione a carico del tessuto mammario come tumefazioni, dolore, ginecomastia o secrezione dal capezzolo.

Alterazioni dell'umore e depressione

Alterazioni dell'umore, inclusi umore depresso, depressione e, meno frequentemente, ideazione suicidaria sono stati riportati nei pazienti trattati con finasteride 1 mg. I pazienti devono essere monitorati per la comparsa di sintomi psichiatrici e, se questi si dovessero verificare, il trattamento con finasteride deve essere interrotto e il paziente deve essere avvisato di richiedere il consiglio del medico.

Intolleranza al lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La finasteride è metabolizzata essenzialmente tramite il sistema del citocromo P450 3A4, senza però interferire sull'attività di quest'ultimo. Sebbene sia stato stimato un basso rischio che la finasteride modifichi la farmacocinetica di altri farmaci, è probabile che gli inibitori e gli induttori del citocromo P450 3A4 modifichino le concentrazioni plasmatiche della finasteride. Comunque, sulla base di margini di sicurezza accertati, è improbabile che un qualsiasi incremento dovuto all'uso concomitante di tali inibitori sia di rilevanza clinica.

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

L'uso di Propecia è controindicato nelle donne a causa del rischio in gravidanza. Data la capacità della finasteride di inibire la conversione del testosterone in diidrotestosterone (DHT), se si somministra ad una gestante Propecia può causare malformazioni dei genitali esterni del feto, nel

caso sia di sesso maschile (vedere paragrafo 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione).

Allattamento

Non è noto se la finasteride venga escretata nel latte umano.

Fertilità

I dati a lungo termine sulla fertilità nell'uomo sono mancanti e studi specifici negli uomini ipofertili non sono stati condotti. I pazienti maschi che avevano in programma di diventare padri erano stati inizialmente esclusi dagli studi clinici. Sebbene studi sugli animali non hanno mostrato effetti negativi rilevanti sulla fertilità, dopo la commercializzazione sono state ricevute segnalazioni spontanee di infertilità e/o di liquido seminale di scarsa qualità. In alcune di queste segnalazioni i pazienti avevano altri fattori di rischio che possono aver contribuito all'infertilità. Dopo l'interruzione della finasteride è stata riportata normalizzazione o miglioramento della qualità del liquido seminale.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Propecia non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse riportate durante gli studi clinici e/o nell'uso dopo la commercializzazione sono elencate nella tabella sottostante.

La frequenza delle reazioni avverse è classificata come segue:

Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

La frequenza delle reazioni avverse riportate nell'uso dopo la commercializzazione non può essere stimata poiché esse provengono da segnalazioni spontanee.

Disturbi del sistema immunitario:	<i>Non nota:</i> Reazioni di ipersensibilità, come eruzione cutanea, prurito, orticaria e angioedema (incluso gonfiore delle labbra, della lingua, della gola e del volto)
Disturbi psichiatrici:	<i>Non comune*</i> : Diminuzione della libido <i>Non comune:</i> Depressione [†] <i>Non nota:</i> Ansia
Patologie cardiache:	<i>Non nota:</i> Palpitazioni
Patologie epatobiliari:	<i>Non nota:</i> Aumento degli enzimi epatici
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:	<i>Non comune*</i> : Disfunzione erettile, disordini dell'eiaculazione (incluso diminuzione del volume dell'eiaculato) <i>Non nota:</i> Dolorabilità e ingrossamento della mammella, dolore testicolare, ematospermia, infertilità (vedere paragrafo 4.4)

*Incidenze presentate quali differenze dal placebo negli studi clinici al 12° mese.

[†]Questa reazione avversa è stata identificata attraverso la sorveglianza post-marketing ma l'incidenza negli studi clinici randomizzati, controllati di Fase III (Protocolli 087, 089, e 092) non è risultata differente tra finasteride e placebo.

Inoltre, durante l'uso post-marketing sono stati riportati: disfunzione sessuale persistente (riduzione della libido, disfunzione erettile e disturbi dell'eiaculazione) dopo l'interruzione del trattamento con finasteride; cancro della mammella nell'uomo (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Effetti indesiderati correlati al medicinale inerenti la sfera sessuale sono stati più comuni fra gli uomini trattati con finasteride che fra quelli trattati con placebo con frequenze durante i primi 12 mesi di 3,8 % vs 2,1 %, rispettivamente. L'incidenza di tali effetti è diminuita allo 0,6 % negli

uomini trattati con finasteride nel corso dei successivi quattro anni. Circa l'1 % degli uomini in ciascun gruppo di trattamento ha interrotto la terapia a seguito di esperienze avverse della sfera sessuale correlate con il medicinale verificatesi nei primi 12 mesi e l'incidenza è in seguito diminuita.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici, dosi singole di finasteride sino a 400 mg e dosi multiple di finasteride sino a 80 mg/die per tre mesi (n=71), non hanno determinato effetti indesiderati correlati con la dose.

Non è raccomandato alcun trattamento specifico in caso di sovradosaggio con Propecia.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della 5 α -reduttasi, codice ATC: D11AX10

Meccanismo d'azione

La finasteride è un composto 4-azasteroide, che inibisce la 5 α -reduttasi umana di Tipo 2 (presente nei follicoli piliferi) con una selettività maggiore di oltre 100 volte rispetto alla 5 α -reduttasi umana di Tipo 1 e blocca la conversione periferica del testosterone nell'androgeno diidrotestosterone (DHT). Negli uomini con perdita di capelli di tipo maschile, il cuoio capelluto privo di capelli presenta follicoli piliferi miniaturizzati ed aumentate quantità di DHT. La finasteride inibisce un processo responsabile della miniaturizzazione dei follicoli piliferi del cuoio capelluto, il che può rendere reversibile il processo della calvizie.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi negli uomini:

L'efficacia di Propecia è stata dimostrata in tre studi condotti su 1.879 uomini di età compresa tra i 18 ed i 41 anni con perdita di capelli al vertice da lieve a moderata, ma non completa, e perdita di capelli nell'area medio/frontale. In questi studi la crescita dei capelli è stata valutata ricorrendo a quattro diverse variabili incluse la conta dei capelli, la classificazione di riproduzioni fotografiche del capo da parte di dermatologi riuniti in un comitato di esperti, la valutazione da parte di ricercatori e l'autovalutazione dei pazienti.

In due studi condotti su uomini con perdita di capelli al vertice, il trattamento con Propecia è proseguito per 5 anni, durante i quali i pazienti hanno mostrato un miglioramento in termini di tempo dal 3° al 6° mese sia rispetto al basale che al placebo. Mentre i parametri di miglioramento dei capelli rispetto al basale negli uomini trattati con Propecia hanno generalmente raggiunto il massimo al secondo anno e sono in seguito diminuiti gradualmente (per es. la conta dei capelli in un'area campione rappresentativa di 5,1 cm² è aumentata di 88 capelli dal basale a 2 anni e di 38 capelli dal basale a 5 anni), la perdita di capelli nel gruppo placebo è peggiorata progressivamente in confronto al basale (diminuzione di 50 capelli a due anni e di 239 capelli a 5 anni). Pertanto, sebbene il miglioramento dal basale in uomini trattati con Propecia non è aumentato ulteriormente dopo il secondo anno, la differenza fra gruppi di trattamento ha continuato ad aumentare per l'intero corso dei cinque anni di studio. Il trattamento con Propecia per 5 anni ha dato luogo ad una stabilizzazione della perdita dei capelli nel 90 % degli uomini sulla base della valutazione delle immagini fotografiche e del 93 % sulla base della valutazione dei ricercatori. Inoltre è stata osservata una aumentata crescita dei capelli nel 65 % degli uomini trattati con Propecia sulla base delle conte dei capelli, nel 48 % sulla base della valutazione delle immagini fotografiche e nel 77 % sulla base della valutazione dei ricercatori. Per contro, nel gruppo placebo, è stata osservata la graduale perdita dei

capelli nel tempo nel 100 % degli uomini sulla base delle conte dei capelli, nel 75 % sulla base della valutazione delle immagini fotografiche e nel 38 % sulla base della valutazione dei ricercatori. Inoltre, l'autovalutazione dei pazienti ha dimostrato incrementi significativi nella densità dei capelli, diminuzione della perdita dei capelli e miglioramento dell'aspetto dei capelli dopo un trattamento con Propecia superiore ai 5 anni (vedere la tabella sotto riportata).

Percentuale di pazienti migliorata per ciascuno dei 4 parametri valutati

	Anno 1 [†]		Anno 2 ^{††}		Anno 5 ^{††}	
	Propecia	placebo	Propecia	placebo	Propecia	placebo
Conta dei capelli	(N=679) 86	(N=672) 42	(N=433) 83	(N=47) 28	(N=219) 65	(N=15) 0
Valutazione globale delle immagini fotografiche	(N=720) 48	(N=709) 7	(N=508) 66	(N=55) 7	(N=279) 48	(N=16) 6
Valutazione del ricercatore	(N=748) 65	(N=747) 37	(N=535) 80	(N=60) 47	(N=271) 77	(N=13) 15
Autovalutazione del paziente: soddisfazione sull'aspetto complessivo dei capelli	(N=750) 39	(N=747) 22	(N=535) 51	(N=60) 25	(N=284) 63	(N=15) 20

[†]Randomizzazione 1:1 Propecia vs placebo

^{††}Randomizzazione 9:1 Propecia vs placebo

In uno studio a 12 mesi, su uomini con perdita di capelli nell'area medio/frontale, le conte dei capelli sono state ottenute in un'area rappresentativa di 1 cm² (circa 1/5 dell'area campione negli studi sul vertice). Le conte dei capelli, per un'area standardizzata di 5,1 cm², sono aumentate di 49 capelli (5 %) nei confronti del basale e di 59 capelli (6 %) nei confronti del placebo. Questo studio ha anche dimostrato un significativo miglioramento nell'autovalutazione del paziente, nella valutazione del ricercatore, e nel punteggio assegnato a fotografie del capo da parte di una commissione di esperti dermatologi.

Due studi della durata di 12 e 24 settimane hanno mostrato che una dose 5 volte superiore a quella raccomandata (finasteride 5 mg/die) ha prodotto una riduzione mediana del volume dell'ejaculato di circa 0,5 ml (-25 %) confrontato con placebo. Tale riduzione è risultata reversibile dopo la sospensione del trattamento. In uno studio della durata di 48 settimane la finasteride, al dosaggio di 1 mg/die, ha prodotto una riduzione mediana del volume dell'ejaculato di 0,3 ml (-11 %) confrontato con una riduzione di 0,2 ml (-8 %) del placebo. Non sono stati osservati effetti sulla conta degli spermatozoi, sulla motilità o la morfologia. Non sono disponibili dati relativi a periodi più lunghi. Non è stato possibile intraprendere studi clinici, che potessero direttamente chiarire i possibili effetti negativi sulla fertilità. Comunque, tali effetti sono considerati molto improbabili (vedere paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Studi nelle donne:

È stata dimostrata una mancanza di efficacia in donne in postmenopausa affette da alopecia androgenetica trattate con 1 mg di finasteride per 12 mesi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La biodisponibilità della finasteride dopo somministrazione orale è di circa l'80 % e non viene influenzata dal cibo. Le concentrazioni plasmatiche massime di finasteride vengono raggiunte circa 2 ore dopo l'assunzione della dose e l'assorbimento è completo dopo 6-8 ore.

Distribuzione

Il legame con le proteine è di circa il 93 %. Il volume di distribuzione è di circa 76 litri (44-96 litri). Dopo dosaggio di 1 mg/die, la concentrazione plasmatica massima della finasteride allo stato stazionario era in media di 9,2 ng/ml e veniva raggiunta 1-2 ore dopo la dose; la AUC (0-24 ore) era 53 ng x ora/ml.

La finasteride è stata rilevata nel liquido cerebrospinale (LCS), ma non sembra che il medicinale si concentri preferenzialmente nel LCS. Una quantità molto piccola di finasteride è stata, inoltre, rilevata nel liquido seminale di soggetti trattati con finasteride. Studi su scimmie Rhesus hanno mostrato che questa quantità non è considerata in grado di rappresentare un rischio per il feto di sesso maschile in via di sviluppo (vedere paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento e paragrafo 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

Biotrasformazione

La finasteride viene metabolizzata principalmente dal sistema del citocromo P450 3A4 senza però interferire sull'attività di quest'ultimo. Nell'uomo, dopo una dose orale di finasteride marcata con ^{14}C , sono stati identificati due metaboliti della finasteride che, in rapporto a quest'ultima, hanno solo una piccola attività inibitoria sulla 5α -reduttasi.

Eliminazione

Nell'uomo, dopo una dose orale di finasteride marcata con ^{14}C , circa il 39 % (32-46 %) della dose è stata escreta con le urine sotto forma di metaboliti. Virtualmente non è stato escreto nelle urine farmaco immodificato e il 57 % (51-64 %) della dose totale è stata escreta con le feci.

La clearance plasmatica è di circa 165 ml/min (70-279 ml/min).

La velocità di eliminazione della finasteride diminuisce leggermente con l'età. L'emivita terminale plasmatica media è di circa 5-6 ore (3-14 ore) [di 8 ore (6-15 ore) in uomini con più di 70 anni di età]. Questi risultati non hanno alcun significato clinico e, quindi, non è giustificata una riduzione del dosaggio nelle persone anziane.

Compromissione epatica

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica della finasteride non è stato studiato.

Danno renale

Nei pazienti con danno renale cronico, con una clearance della creatinina che varia fra 9 e 55 ml/min, l'area sotto la curva, le concentrazioni plasmatiche massime, l'emivita ed il legame alle proteine della finasteride immodificata, dopo una dose singola di finasteride marcata con ^{14}C , erano simili ai valori ottenuti nei volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Mutagenicità/cancerogenicità: gli studi sulla genotossicità e la cancerogenicità non hanno rilevato alcun rischio per l'uomo.

Effetto di disturbo sulla riproduzione inclusa la fertilità: in ratti, conigli e scimmie Rhesus sono stati studiati gli effetti sullo sviluppo embrionale e fetale. In ratti trattati con 5-5.000 volte la dose clinica, nei feti maschi è stato osservato il verificarsi di ipospadia in modo correlato alla dose. Anche nelle scimmie Rhesus, il trattamento con dosi orali di 2 mg/kg/die ha comportato anomalie dei genitali esterni. In scimmie Rhesus dosi endovenose fino a 800 ng/die non hanno mostrato alcun effetto nei feti di sesso maschile. Questa rappresenta un'esposizione alla finasteride 750 volte almeno più elevata di quella massima stimata in donne in gravidanza, dall'esposizione al liquido seminale di uomini che assumono 1 mg/die (vedere paragrafo 5.2 Proprietà farmacocinetiche). Nello studio sul coniglio i feti non sono stati esposti alla finasteride durante il periodo critico per lo sviluppo genitale.

Nel coniglio, dopo trattamento con 80 mg/kg/die, una dose che in altri studi ha mostrato possedere un pronunciato effetto sulla riduzione del peso delle ghiandole sessuali accessorie, né il volume dell'ejaculato, né la conta degli spermatozoi né la fertilità sono risultati alterati. Nei ratti trattati per 6 e 12 settimane con 80 mg/kg/die (circa 500 volte l'esposizione clinica) non sono stati osservati effetti sulla fertilità. Dopo un trattamento di 24-30 settimane sono state osservate una certa riduzione della fertilità ed una pronunciata riduzione del peso della prostata e delle vescicole seminali. Tutte le modificazioni sono risultate reversibili entro un periodo di 6 settimane. È stato mostrato che la ridotta fertilità era dovuta al deterioramento della formazione del tampone seminale, un effetto che non ha attinenza con l'uomo. Lo sviluppo dei neonati e la loro capacità riproduttiva nell'età della maturazione sessuale sono risultati senza commento. Nessun effetto è stato osservato sui numerosi

parametri della fertilità dopo l'inseminazione di ratti femmine con spermatozoi epididimari di ratti trattati per 36 settimane con 80 mg/kg/die.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto Compresa: lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, amido di mais pregelatinizzato, sodio amido glicolato, sodio docusato, magnesio stearato.

Rivestimento Compresa: talco, ipromellosa, idrossipropilcellulosa, titanio diossido (colorante E171), ferro ossido giallo e ferro ossido rosso (colorante E172).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

7 compresse (1 x 7; blister in PVC/alluminio)
28 compresse (4 x 7; blister in PVC/alluminio)
30 compresse (3 x 10; blister in PVC/alluminio)
84 compresse (12 x 7; blister in PVC/alluminio)
98 compresse (14 x 7; blister in PVC/alluminio)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Donne che sono o possono potenzialmente essere in gravidanza, non devono venire a contatto con compresse di Propecia frantumate o rotte a causa del possibile assorbimento della finasteride e del conseguente rischio potenziale per il feto di sesso maschile (vedere paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento). Le compresse di Propecia hanno un rivestimento che impedisce il contatto con il principio attivo durante la normale manipolazione, purché le compresse non siano rotte o frantumate.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

MSD Italia S.r.l.
Via Vitorchiano, 151 – 00189 Roma

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 mg compresse rivestite con film, 7 compresse, AIC n. 034237014
1 mg compresse rivestite con film, 28 compresse, AIC n. 034237026

1 mg compresse rivestite con film, 30 compresse, AIC n. 034237038
1 mg compresse rivestite con film, 84 compresse, AIC n. 034237040
1 mg compresse rivestite con film, 98 compresse, AIC n. 034237053

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: gennaio 1999

Data del rinnovo più recente: 17 aprile 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco