

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lambdaxel 1 mg compresse rivestite con film

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita con film contiene 1 mg di Finasteride.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 95,58 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

Compresse rivestite con film, di colore bruno rossastro, rotonde, biconvesse, con 'F1' impresso su un lato e lisce sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Stati precoci di alopecia androgenetica negli uomini. LAMBAXEL stabilizza il processo di alopecia androgenetica negli uomini di età compresa tra i 18 e i 41 anni. 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 curante. 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.

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

#### 4.3 Controindicazioni

Controindicato nelle donne: vedere 4.6 Gravidanza e allattamento e 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 d'impiego

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

Negli studi clinici con LAMBAXEL 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 LAMBDA XEL, si deve tener presente di raddoppiare i valori del PSA.

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.

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

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.

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

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'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.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza:

L'uso di LAMBDA XEL 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 LAMBDA XEL può causare malformazioni dei genitali esterni del feto, nel caso sia di sesso maschile (vedere 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione).

##### Allattamento:

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

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

Non ci sono dati che suggeriscono che LAMBDA XEL interferisca sulla capacità di guidare veicoli o sull'uso di 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, incluse rash, prurito, orticaria e gonfiore del volto e delle labbra.
Patologie cardiache:	<i>Non nota</i> : Palpitazioni.
Disturbi psichiatrici:	<i>Non comune</i> *: Diminuzione della libido. <i>Non comune</i> : Umore depresso†.
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, 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.

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.

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 LAMBDA XEL; cancro della mammella nell'uomo (vedere 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

#### 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 [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)”.

#### **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 LAMBDA XEL.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: altri dermatologici.

Codice ATC: D11A X10.

La finasteride è un composto 4-azasteroide, che inibisce la 5 $\alpha$ -reduttasi umana di Tipo 2 (presente nei follicoli piliferi) con una selettività maggiore di oltre 100 volte rispetto alla 5 $\alpha$ -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.

#### Studi negli uomini:

L'efficacia di LAMBDA XEL 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 LAMBDA XEL 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 LAMBDA XEL 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 cm<sup>2</sup> 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 LAMBDA XEL 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 LAMBDA XEL 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 LAMBDA XEL 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 LAMBDA XEL superiore ai 5 anni (vedere la tabella sotto riportata).

**Percentuale di pazienti migliorata per ciascuno dei 4 parametri valutati**

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

<sup>†</sup> Randomizzazione 1:1 LAMBDA XEL vs placebo

<sup>††</sup> Randomizzazione 9:1 LAMBDA XEL 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 cm<sup>2</sup> (circa 1/5 dell'area campione negli studi sul vertice). Le conte dei capelli, per un'area standardizzata di 5,1 cm<sup>2</sup>, 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'eiaculato 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'eiaculato 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 anche 5.3 Dati preclinici di sicurezza).

#### *Studi nelle donne:*

E' 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**

### Biodisponibilità:

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 4.6 Gravidanza e allattamento e 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 <sup>14</sup>C, sono stati identificati due metaboliti della finasteride che, in rapporto a quest'ultima, hanno solo una piccola attività inibitoria sulla 5 $\alpha$ -reduttasi.

### Eliminazione:

Nell'uomo, dopo una dose orale di finasteride marcata con <sup>14</sup>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 nell'anziano.

### Insufficienza epatica:

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

### Insufficienza renale:

Nei pazienti con compromissione renale cronica, 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 <sup>14</sup>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 stata osservata la 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 seme di uomini che assumono 1 mg/die (vedere 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'eiaculato, 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

#### *Nucleo della compressa:*

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina (E460)  
Amido pregelatinizzato (di mais)  
Lauroilmacrogolgliceridi  
Sodio amido-glicolato (tipo A)  
Magnesio stearato (E572)

#### *Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa (E464)  
Titanio diossido (E 171)  
Macrogol 6000  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Ossido di ferro giallo (E172).

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non sono richieste particolari precauzioni.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister alluminio-alluminio

Lambdaxel 1 mg compresse è confezionato in confezione blister da 28 e 84 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Le donne in gravidanza o in età fertile non devono manipolare le compresse di finasteride, particolarmente se sono frantumate o spezzate a causa della possibilità di assorbimento della finasteride e del successivo potenziale rischio per un feto di sesso maschile (vedere paragrafo 4.6).

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**

ISDIN SRL  
VIALE ABRUZZI, 3  
20131 MILANO  
ITALIA

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

Comprese rivestite con film – 28 compresse – AIC n. 042880017

Comprese rivestite con film – 84 compresse -AIC n. 042880029

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

Data del rinnovo più recente:

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**