

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Intrarosa 6,5 mg óvulo

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada óvulo contém 6,5 mg de prasterona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Óvulo

Óvulo branco ou esbranquiçado, em forma de torpedão, com cerca de 28 mm de comprimento e 9 mm de diâmetro na extremidade mais larga.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Intrarosa está indicado para o tratamento da atrofia vulvar e vaginal em mulheres após a menopausa que apresentem sintomas moderados a graves.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de 6,5 mg de prasterona (um óvulo) administrados uma vez ao dia, ao deitar.

Para o tratamento de sintomas pós-menopausa, Intrarosa só deve ser iniciado no caso de existirem sintomas que afetem adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, deve ser feita uma reavaliação cuidadosa dos riscos e benefícios, pelo menos a cada 6 meses, e Intrarosa só deve ser continuado enquanto o benefício for superior ao risco.

Caso uma dose seja esquecida, esta deve ser administrada assim que a doente se lembrar. Contudo, se faltar menos de 8 horas para a dose seguinte, a doente deve saltar a aplicação do óvulo esquecido. Não devem ser aplicados dois óvulos para compensar uma dose esquecida.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário um ajuste de dose em mulheres de idade mais avançada.

Doentes com compromisso renal e/ou hepático

Uma vez que Intrarosa atua localmente sobre a vagina, não é necessário um ajuste de dose em mulheres pós-menopausa com insuficiência renal ou hepática, ou qualquer outra doença ou anomalia sistémica.

População pediátrica

Não existe utilização revelante de Intrarosa em crianças do sexo feminino de qualquer grupo etário para a indicação de atrofia vulvar e vaginal devido à menopausa.

Modo de administração

Uso vaginal

Intrarosa pode ser inserido na vagina com o dedo ou com um aplicador fornecido dentro da embalagem identificada.

O óvulo deve ser inserido na vagina o mais profundamente possível sem forçar, de modo a ficar confortável.

Caso seja inserido com um aplicador, deve seguir-se os seguintes passos:

1. O aplicador deve ser ativado (puxando o êmbolo para trás) antes da utilização.
2. O lado espalmado do óvulo deve ser colocado dentro da extremidade aberta do aplicador ativado.
3. O aplicador deve ser inserido na vagina o mais profundamente possível sem fazer força.
4. O êmbolo do aplicador deve ser pressionado para libertar o óvulo.
5. O aplicador deve então ser retirado e desmontado, as duas peças do aplicador devem ser lavadas com água corrente durante 30 segundos antes de serem secas com um toalhete de papel e montadas de novo. O aplicador deve ser mantido num local limpo até à próxima utilização.
6. Cada aplicador deve ser eliminado após uma semana de uso (são fornecidos dois aplicadores adicionais).

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1;
- Hemorragia genital não diagnosticada;
- Suspeita de cancro da mama, ou cancro da mama conhecido ou passado;
- Suspeita ou diagnóstico de tumores malignos dependentes de estrogénio (por ex., cancro do endométrio);
- Hiperplasia do endométrio não tratada;
- Doença aguda do fígado ou historial de doença hepática enquanto as análises da função hepática não voltarem a apresentar valores anormais;
- Tromboembolismo venoso (TEV) atual ou passado (trombose venosa profunda, embolismo pulmonar);
- Distúrbios trombofílicos conhecidos (por ex., deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina, ver secção 4.4);
- Doença tromboembólica arterial ativa ou recente (por ex., angina, enfarte do miocárdio);
- Porfíria.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Para o tratamento de sintomas pós-menopausa, Intrarosa só deve ser iniciado no caso de existirem sintomas que afetem adversamente a qualidade de vida. Em todos os casos, deve ser feita uma reavaliação cuidadosa dos riscos e benefícios, pelo menos a cada 6 meses, e Intrarosa só deve ser continuado enquanto o benefício for superior ao risco, após discussão com o médico.

Exame médico/seguimento

Antes de iniciar o tratamento com Intrarosa, deve ser feito um historial médico pessoal e familiar completo. O exame físico (incluindo exame pélvico e da mama) deve ser orientado por esse historial e pelas contraindicações e advertências e precauções especiais de utilização, conforme a decisão do médico. Durante o tratamento, recomenda-se consultas de avaliação periódicas com uma frequência e natureza adaptadas a cada mulher. As mulheres devem ser aconselhadas em relação às alterações na mama que devem relatar ao seu médico ou enfermeiro (ver «Cancro da mama» mais abaixo). Devem

ser levados a cabo exames, incluindo Papanicolau e à tensão arterial, de acordo com as práticas de rastreio atualmente aceites, modificadas de acordo com as necessidades clínicas individuais.

Condições que requerem supervisão

- Se alguma das seguintes condições estiver presente, já tiver ocorrido no passado e/ou se tenha agravado durante a gravidez ou antes do tratamento hormonal, a doente deve ter um acompanhamento mais próximo. Há que ter em consideração que estas condições podem recorrer ou ser agravadas durante o tratamento com Intrarosa, em particular:
 - Leiomioma (fibromas uterinos) ou endometriose
 - Fatores de risco para distúrbios tromboembólicos (ver abaixo)
 - Fatores de risco para tumores dependentes do estrogénio, por ex., cancro da mama hereditário de primeiro grau
 - Hipertensão
 - Distúrbios hepáticos (por ex., adenoma hepático)
 - Diabetes mellitus com ou sem envolvimento vascular
 - Colelitíase
 - Enxaqueca ou cefaleia (grave)
 - Lúpus eritematoso sistémico.
 - Historial de hiperplasia do endométrio (ver abaixo)
 - Epilepsia
 - Asma
 - Otosclerose

Motivos para interrupção imediata da terapêutica

A terapia deve ser descontinuada no caso de ser descoberta uma contraindicação e nas seguintes situações:

- Icterícia ou deterioração da função hepática
- Aumento significativo da tensão arterial
- Nova ocorrência de cefaleias do tipo enxaqueca
- Gravidez.

Hiperplasia e carcinoma do endométrio

- O estrogénio é um metabolito da prasterona. Em mulheres com o útero intacto, o risco de hiperplasia e carcinoma do endométrio é aumentado quando são administrados estrogénios exógenos durante períodos prolongados. Não foram comunicados casos de hiperplasia do endométrio em mulheres tratadas durante 52 semanas nos estudos clínicos. Intrarosa não foi estudado em mulheres com hiperplasia do endométrio.
- No caso de produtos à base de estrogénio para aplicação vaginal, nos quais a exposição sistémica ao estrogénio permanece no intervalo normal pós-menopausa, não se recomenda a adição de um progestativo.
- A segurança endometrial a longo prazo da prasterona local administrada por via vaginal não foi estudada durante mais do que um ano. Desse modo, caso se repita, o tratamento deve ser revisto pelo menos anualmente.
- Caso surja sangramento ou perdas de sangue ocasionais em qualquer momento durante a terapia, a causa deve ser investigada, o que pode incluir a realização de uma biópsia do endométrio para excluir doença maligna do endométrio.
- A estimulação com estrogénio sem oposição pode conduzir a modificações pré-malignas ou malignas nos focos residuais do endométrio. Por isso, recomenda-se precaução na utilização deste produto em mulheres que tenham sido submetidas a histerectomia por endometriose, especialmente nos casos em que seja conhecida endometriose residual, visto que a prasterona intravaginal não foi estudada em mulheres com endometriose.

A prasterona é metabolizada em compostos estrogénicos. Os seguintes riscos foram associados à Terapêutica Hormonal de Substituição (THS) sistémica e aplicam-se com menor extensão aos produtos de estrogénio para aplicação vaginal nos quais a exposição sistémica ao estrogénio

permanece no intervalo normal pós-menopausa. Contudo, devem ser considerados no caso de utilização repetida ou a longo prazo deste produto.

Cancro da mama

As evidências globais sugerem um risco aumentado de cancro da mama em mulheres tratadas com THS sistémica combinada de estrogénio-progestativo e possivelmente também apenas com estrogénios, estando o risco dependente da duração da THS. O aumento do risco torna-se evidente após alguns anos de uso, regressando à linha de base poucos (no máximo cinco) anos após a interrupção do tratamento.

Intrarosa não foi estudado em mulheres com cancro da mama ativo ou passado. Foi comunicado um caso de cancro da mama na semana 52 num grupo de 1196 mulheres que foram expostas à dose de 6,5 mg, o que fica abaixo da taxa de incidência observada na população normal para a mesma idade.

Cancro do ovário

O cancro do ovário é muito mais raro do que o cancro da mama.

A evidência epidemiológica de uma grande meta-análise sugere um ligeiro aumento do risco nas mulheres que tomam THS sistémica apenas com estrogénios, que se torna evidente no espaço de 5 anos de utilização e diminui com o tempo após a interrupção do tratamento.

Intrarosa não foi estudado em mulheres com cancro do ovário ativo ou passado. Foi comunicado um caso de cancro do ovário num grupo de 1196 mulheres que foram expostas à dose de 6,5 mg, o que fica acima da taxa de incidência observada na população normal para a mesma idade. É de notar que este caso estava presente antes do início do tratamento e apresentava uma mutação BRCA1.

Exame de Papanicolau anormal

Intrarosa não foi estudado em mulheres com exame de Papanicolau anormal (Células Escamosas Atípicas de Significado Indeterminado (ASC-US)) ou pior. Casos de exames de Papanicolau anormais correspondentes a ASC-US ou Lesão Intraepitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL) foram comunicados em mulheres tratadas com a dose de 6,5 mg (frequência comum).

Tromboembolismo venoso

Intrarosa não foi estudado em mulheres com doença tromboembólica venosa atual ou passada.

- A THS sistémica está associada com um risco 1,3 a 3 vezes superior de desenvolver tromboembolismo venoso (TEV), i.e., trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. A ocorrência de um acontecimento deste tipo é mais provável durante o primeiro ano de THS do que mais tarde (ver secção 4.8).
- doentes com estados trombofílicos conhecidos apresentam um risco aumentado de TEV e a THS pode aumentar esse risco. Por isso, a THS é contraindicada nessas doentes (ver secção 4.3).
- Fatores de risco geralmente reconhecidos para TEV incluem o uso de estrogénios, idade avançada, grandes cirurgias, imobilização prolongada, obesidade ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), período de gravidez/pós-parto, lúpus eritematoso sistémico (LES) e cancro. Não existe consenso acerca do possível papel de veias varicosas no TEV. Tal como em todos os doentes de pós-operatório, é necessário considerar medidas profiláticas para prevenir o TEV após a cirurgia. Caso se preveja uma imobilização prolongada após cirurgia eletiva, recomenda-se a interrupção temporária da THS 4 a 6 semanas antes. O tratamento não deve ser recomeçado até que a mulher esteja com a mobilidade completamente reposta.
- Em mulheres sem historial pessoal de TEV, mas com um familiar em primeiro grau com historial de trombose em jovem, pode ser proposto o rastreio após aconselhamento cuidado em relação às suas limitações (apenas uma proporção de defeitos trombofílicos são identificados por rastreio). Se for identificado um defeito trombofílico independente da trombose em membros da família ou se o defeito for «grave» (por ex., deficiências de antitrombina, proteína S ou proteína C ou uma combinação de defeitos), a THS é contraindicada.

- Mulheres que já estejam a receber tratamento crónico com anticoagulantes requerem uma consideração cuidada do risco-benefício da utilização de THS.
- Caso se desenvolva TEV após o início da terapia, Intrarosa deve ser descontinuado. As doentes devem ser informadas que devem contactar imediatamente o seu médico, assim que notem um potencial sintoma tromboembólico (por ex., inchaço doloroso da perna, dor súbita no peito, dispneia).

Foi comunicado um caso de embolia pulmonar no grupo dos 6,5 mg e um caso no grupo do placebo durante os estudos clínicos.

Doença arterial coronária (DAC)/ Hipertensão

Intrarosa não foi estudado em mulheres com hipertensão não controlada (tensão arterial acima dos 140/90 mmHg) e doença cardiovascular. Foram comunicados casos de hipertensão em estudos clínicos com uma frequência pouco frequente, e foram observadas taxas de incidência semelhantes em ambos os grupos (6,5 mg de prasterona e placebo). Não foi comunicado nenhum caso de doença arterial coronária durante os estudos clínicos.

Acidente isquémico

A terapia sistémica apenas com estrogénios está associada a um aumento até 1,5 vezes no risco de acidente isquémico. O risco relativo não se altera com a idade nem com o tempo desde a menopausa. Contudo, uma vez que o risco de base de acidente isquémico depende fortemente da idade, o risco global de ataque isquémico em mulheres que usam THS aumentará com a idade (ver secção 4.8). Intrarosa não foi estudado em mulheres com doença tromboembólica arterial atual ou passada. Não foi comunicado nenhum caso de doença tromboembólica arterial durante os estudos clínicos.

Outras condições observadas com THS

- Os estrogénios podem provocar retenção de fluidos, de modo que doentes com distúrbios cardíacos ou renais devem ser observados cuidadosamente.
- Mulheres com hipertrigliceridemia devem ser monitorizadas cuidadosamente durante a terapia de substituição de estrogénio ou THS, uma vez que foram comunicados casos raros de aumentos acentuados da concentração de triglicédeos no plasma conduzindo a pancreatite na terapia com estrogénio com esta condição.
- Os estrogénios aumentam a globulina ligante da tiroxina (TBG), o que conduz ao aumento da hormona tiroideia circulante, conforme medido pelo iodo ligado a proteína (PBI), níveis de T4 (por coluna ou radioimunoensaio) ou níveis de T3 (por radioimunoensaio). A captação de T3 em resina diminui, refletindo o elevado TBG. As concentrações de T4 livre e T3 livre permanecem inalteradas. Outras proteínas ligantes podem apresentar-se elevadas no soro, i.e., globulina de ligação aos corticoides (CBG) e globulina ligante das hormonas sexuais (SHBG), conduzindo ao aumento dos corticosteroides e esteroides sexuais circulantes, respetivamente. As concentrações de hormonas livres ou biologicamente ativas permanecem inalteradas. Outras proteínas do plasma podem aumentar (angiotensinogénio/substrato da renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina).
- A utilização da THS não melhora a função cognitiva. Existe alguma evidência do aumento do risco de demência provável em mulheres que começam a utilizar THS continuada combinada ou apenas com estrogénios após os 65 anos de idade.

Nenhuma destas condições foi observada com Intrarosa durante os estudos clínicos.

Mulheres com infeção vaginal devem ser tratadas com a terapia antimicrobiana adequada antes de iniciar o Intrarosa.

Devido ao derretimento da base de gordura dura, a par de um aumento expectável nas secreções vaginais devido ao tratamento, pode observar-se corrimento vaginal, apesar de este não exigir a interrupção da utilização de Intrarosa (ver secção 4.8).

Deve evitar-se o uso de Intrarosa com preservativos, diafragmas ou capuz cervical em látex, uma vez que a borracha pode ser danificada pela preparação.

Intrarosa não foi estudado em mulheres com tratamento hormonal corrente: THS (com estrogénios isolados ou em combinação com progestativos) ou tratamento com androgénios.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O uso concomitante com THS sistémica (tratamento apenas com estrogénios ou combinação estrogénio-progestativo ou androgénio) ou estrogénios vaginais não foi estudado e, por isso, não é recomendado.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Intrarosa não está indicado em mulheres antes da menopausa em idade fértil, incluindo durante a gravidez.

Caso ocorra uma gravidez durante o tratamento com Intrarosa, o tratamento deve ser interrompido imediatamente. Não existem dados sobre a utilização de Intrarosa em mulheres grávidas.

Não foram realizados estudos em animais relativamente à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial nos humanos é desconhecido.

Amamentação

Intrarosa não está indicado durante a amamentação.

Fertilidade

Intrarosa não está indicado em mulheres férteis.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Intrarosa sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A reação adversa observada com maior frequência foi o corrimento vaginal. Isto deve-se ao derretimento da gordura dura utilizada como veículo, o que acresce ao aumento esperado de secreções vaginais devido ao tratamento. Não é necessário interromper o Intrarosa caso ocorra corrimento vaginal (ver secção 4.4).

Tabela de reações adversas

As reações adversas observadas com óvulos de prasterona 6,5 mg durante os estudos clínicos encontram-se na Tabela 1 seguinte.

Table 1: Reacção adversa observada com óvulos de prasterona 6,5 mg nos estudos clínicos

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Frequentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Pouco frequentes (≥ 1/1000 a < 1/100)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Corrimento no local de aplicação	-
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Exame de Papanicolau anormal (principalmente ASC-US ou LGSIL)	Pólipos cervicais/uterinos Massas mamárias (benignas)
Exames complementares de diagnóstico	Flutuação do peso	-

Risco de cancro da mama

- Um aumento até 2 vezes no risco de cancro da mama diagnosticado foi comunicado em mulheres que tomam terapia combinada com estrogénios-progestagénios durante mais de 5 anos.
- Qualquer aumento do risco em utilizadoras de terapia com estrogénio isolado é substancialmente menor do que o observado em utilizadoras de combinações de estrogénio-progestativo.
- O nível de risco depende da duração do uso (ver secção 4.4).
- São apresentados resultados do maior estudo aleatorizado controlado por placebo (estudo WHI) e do maior estudo epidemiológico (MWS).

Estudo Million Women”– Risco adicional estimado de cancro da mama após 5 anos de utilização

Intervalo de idades (anos)	Casos adicionais por cada 1000 mulheres que nunca tenham utilizado THS durante um período de 5 anos*1	Taxa de risco & 95% IC#	Casos adicionais por cada 1000 utilizadoras de THS durante um período de 5 anos (95% IC)
THS com estrogénio isolado			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

#Taxa de risco global. A taxa de risco não é constante, aumentando com a duração de utilização

Nota: Dado que a incidência de base de cancro da mama difere conforme o país da UE, o número de casos adicionais de cancro da mama também variam proporcionalmente.

Estudos WHI nos EUA – Risco adicional de cancro da mama após 5 anos de utilização

Intervalo de idades (anos)	Incidência por cada 1000 mulheres no braço placebo ao longo de 5 anos	Taxa de risco & 95% IC	Casos adicionais por cada 1000 utilizadoras de THS durante um período de 5 anos (95% IC)
CEE com estrogénio isolado			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)*2

Cancro do ovário

A utilização de THS apenas com estrogénios ou THS combinada com estrogénios-progestativos foi associada a um ligeiro aumento do risco de diagnóstico de cancro do ovário (ver secção 4.4).

Uma meta-análise de 52 estudos epidemiológicos indicou um aumento do risco de cancro do ovário

1 *Retirado das taxas de incidência de linha de base em países desenvolvidos

2 *Estudo WHI em mulheres sem útero que não mostram aumento no risco de cancro da mama

nas mulheres que utilizam atualmente THS em comparação com as mulheres que nunca usaram THS (RR 1,43, 95 % IC 1,31-1,56). Nas mulheres com idades entre 50 e 54 anos que tomam THS há 5 anos, isso resulta em cerca de 1 caso adicional por cada 2000 utilizadoras. Nas mulheres com idades entre 50 e 54 anos que não tomam THS, cerca de 2 em cada 2000 mulheres serão diagnosticadas com cancro do ovário ao longo de um período de 5 anos.

Risco de tromboembolismo venoso

A THS está associada com um risco relativo 1,3 a 3 vezes superior de desenvolver TEV, i.e., trombose venosa profunda ou embolismo pulmonar. A ocorrência de um acontecimento deste tipo é mais provável durante o primeiro ano de terapia hormonal (HT) (ver secção 4.4). São apresentados os resultados dos estudos WHI:

Estudos WHI – Risco adicional de TEV ao longo de 5 anos de utilização

Intervalo de idade (anos)	Incidência por cada 1000 mulheres no braço placebo ao longo de 5 anos	Taxa de risco e 95% IC	Casos adicionais por 1000 utilizadoras de THS
Estrogénio isolado oral*3			
50-59	7	1,2 (0,6 – 2,4)	1 (-3 – 10)

Risco de doença arterial coronária

- O risco de doença arterial coronária é ligeiramente maior nas utilizadoras de THS combinada de estrogénio-progestativo acima dos 60 anos de idade (ver secção 4.4).

Risco de acidente isquémico

- O uso de terapia apenas com estrogénios e com estrogénio + progestativo está associado a um aumento de até 1,5 vezes no risco relativo de acidente isquémico. O risco de acidente hemorrágico não aumenta durante a utilização de THS.
- Este risco relativo não depende da idade nem da duração de utilização, mas dado que o risco de base depende fortemente da idade, o risco global de acidente em mulheres que utilizam THS aumenta com a idade (ver secção 4.4).

Estudos WHI combinados – Risco adicional de acidente isquémico*4 ao longo de 5 anos de utilização

Intervalo de idade (anos)	Incidência por cada 1000 mulheres no braço placebo ao longo de 5 anos	Taxa de risco e 95% IC	Casos adicionais por cada 1000 utilizadoras de THS durante um período de 5 anos
50-59	8	1,3 (1,1 – 1,6)	3 (1 – 5)

Foram notificadas outras reações adversas associadas ao tratamento com estrogénios/progestativos:

- Doença da vesícula biliar.
- Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, púrpura vascular.
- Demência provável acima dos 65 anos de idade (ver secção 4.4).

³ *Estudo em mulheres sem útero

⁴ *não foi feita diferenciação entre acidente isquémico e hemorrágico

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Em caso de sobredosagem, recomenda-se uma lavagem vaginal.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outras hormonas sexuais e moduladores do sistema genital, código ATC: G03XX01.

Mecanismo de ação

Intrarosa contém a substância ativa prasterona, i.e., desidroepiandrosterona (DHEA), que é bioquímica e biologicamente idêntica à DHEA humana endógena, um esteroide precursor que é inativo isoladamente e que é convertido em estrogénios e androgénios. Intrarosa é, assim, diferente dos preparados de estrogénio porque fornece também metabolitos androgénicos.

Nota-se um aumento mediado pelo estrogénio no número de células superficiais e intermédias e uma diminuição no número de células parabasais na mucosa vaginal. Adicionalmente, o pH vaginal diminuiu para o intervalo normal, facilitando assim o crescimento da flora bacteriana normal.

Eficácia clínica

Respostas fisiológicas (medidas objetivas)

Os dados de eficácia foram obtidos de dois estudos americano e canadiano fundamentais de fase III multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por placebo (ERC-231/Estudo 1 e ERC-238/Estudo 2) realizados em mulheres pós-menopausa com idades compreendidas entre os 40 e os 80 anos (idade média = 58,6 anos no Estudo 1 e 59,5 anos no Estudo 2) com atrofia vulvar e vaginal (VVA). Na linha de base, as mulheres tinham $\leq 5,0\%$ de células superficiais no esfregaço vaginal, um pH vaginal $> 5,0$ e tinham identificado a dispareunia (moderada a grave) como o seu sintoma mais incomodativo (MBS) da VVA. Após 12 semanas de tratamento diário com um óvulo de prasterona 6,5 mg (n=81 no Estudo 1 e n=325 no Estudo 2), a alteração da linha de base, em comparação com o tratamento placebo (n=77 no Estudo 1 e n=157 no Estudo 2), demonstrou melhorias significativas nos 3 parâmetros coprimários em comparação com o placebo em ambos os estudos, i.e., aumento da percentagem de células superficiais ($p<0,0001$), diminuição da percentagem de células parabasais ($p<0,0001$) e diminuição do pH vaginal ($p<0,0001$).

Sintomas (medidas subjetivas)

O MBS dispareunia (parâmetro coprimário) foi avaliado na linha de base e às 12 semanas, a respetiva gravidade sendo classificada do seguinte modo: Nenhuma=0, Ligeira=1, Moderada=2, Severa=3. A Tabela 2 mostra a alteração média na classificação de gravidade do MBS dispareunia após 12 semanas com teste estatístico associado para a diferença vs. placebo no Estudo 1 (ERC-231) e no Estudo 2 (ERC-238).

Tabela 2: Análise de eficácia primária – Alteração da linha de base à semana 12 no sintoma mais incomodativo dispareunia (população ITT; LOCF)

Estudo	Dispareunia		
	Intrarosa 6,5 mg	Placebo	Valor de p
Estudo 1	-1,27	-0,87	0,0132
Estudo 2	-1,42	-1,06	0,0002

A Tabela 3 mostra a percentagem de indivíduos que comunicaram uma alteração da linha de base no seu MBS dispareunia na semana 12. «Melhoria» foi definido como uma redução na classificação de gravidade de 1 ou mais. «Alívio» foi definido como a ausência de ou apenas sintomas ligeiros na semana 12. «Melhoria substancial» foi limitado a doentes com MBS moderado a severo na linha de base e que tenham mostrado uma alteração de severo para ligeiro ou de severo ou moderado para nenhum.

Tabela 3: Percentagem de doentes com melhoria, alívio ou melhoria substancial do MBS dispareunia após 12 semanas de Intrarosa vs. placebo (ITT, LOCF)

	Melhoria		Alívio		Melhoria substancial	
	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo
Estudo 1 (Intrarosa: n= 81) (Placebo n=77)	72,8% (p=0,0565)	58,4%	58,0% (p=0,0813)	44,2%	43,2% (p=0,0821)	29,9%
Estudo 2 (Intrarosa: n= 325) (Placebo n=157)	80,3% (p=0,0003)	65,0%	68,6% (p=0,0003)	51,6%	47,1% (p=0,0179)	35,7%

Segurança clínica

Além dos principais dois estudos clínicos de fase III de 12 semanas, os dados de segurança de Intrarosa também foram obtidos de um estudo de segurança aberto não comparativo de um ano.

Casos de cancro da mama e do ovário foram comunicados em mulheres tratadas com 6,5 mg de prasterona durante 52 semanas (ver secção 4.4).

Casos de exames de Papanicolau anormais, seja de ASC-US ou LSIL, foram comunicados com uma frequência comum em mulheres tratadas com Intrarosa durante 52 semanas (ver secção 4.4).

Segurança do endométrio

Nas 389 biópsias do endométrio de final de estudo avaliáveis realizadas após 52 semanas de tratamento com Intrarosa, não foram comunicadas quaisquer anomalias histológicas nas biópsias.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Intrarosa em todos os subgrupos da população pediátrica.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A prasterona administrada na vagina é um precursor inativo que entra nas células vaginais e é convertido intracelularmente em pequenas quantidades de estrogénios e androgénios específicas à célula, dependendo do nível de enzimas expresso em cada tipo de célula. Os efeitos benéficos sobre os sintomas e sinais de atrofia vulvar e vaginal são exercidos através da ativação dos recetores vaginais de estrogénio e androgénio.

Num estudo realizado em mulheres pós-menopausa, a administração do óvulo Intrarosa uma vez ao dia durante 7 dias resultou numa $C_{\text{máx}}$ média de prasterona e uma área sob a curva de 0 a 24 horas (AUC_{0-24}) no sétimo dia de 4,4 ng/ml e 56,2 ng h/ml, respetivamente, o que foi significativamente mais alto que no grupo tratado com placebo (Tabela 4; Figura 1). Os valores de $C_{\text{máx}}$ e AUC_{0-24} dos metabolitos de testosterona e estradiol também foram ligeiramente superiores nas mulheres tratadas com o óvulo Intrarosa quando comparados com as que receberam placebo, mas todos permaneceram dentro dos valores normais em mulheres pós-menopausa (< 10 pg estradiol/ml; < 0,26 ng testosterona/ml) conforme medido por ensaios de espetrometria de massa validados em ambas as amostras do estudo e os valores de referência.

Tabela 4: $C_{\text{máx}}$ e AUC_{0-24} de prasterona, testosterona e estradiol no Dia 7 no seguimento da administração diária de placebo ou Intrarosa (média \pm D.P.)

		Placebo (N=9)	Intrarosa (N=10)
Prasterona	$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	1,60 (\pm 0,95)	4,42 (\pm 1,49)
	AUC_{0-24} (ng·h/ml)	24,82 (\pm 14,31)	56,17 (\pm 28,27)
Testosterona	$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	0,12 (\pm 0,04) ¹	0,15 (\pm 0,05)
	AUC_{0-24} (ng·h/ml)	2,58 (\pm 0,94) ¹	2,79 (\pm 0,94)
Estradiol	$C_{\text{máx}}$ (pg/ml)	3,33 (\pm 1,31)	5,04 (\pm 2,68)
	AUC_{0-24} (pg·h/ml)	66,49 (\pm 20,70)	96,93 (\pm 52,06)

¹ : N=8

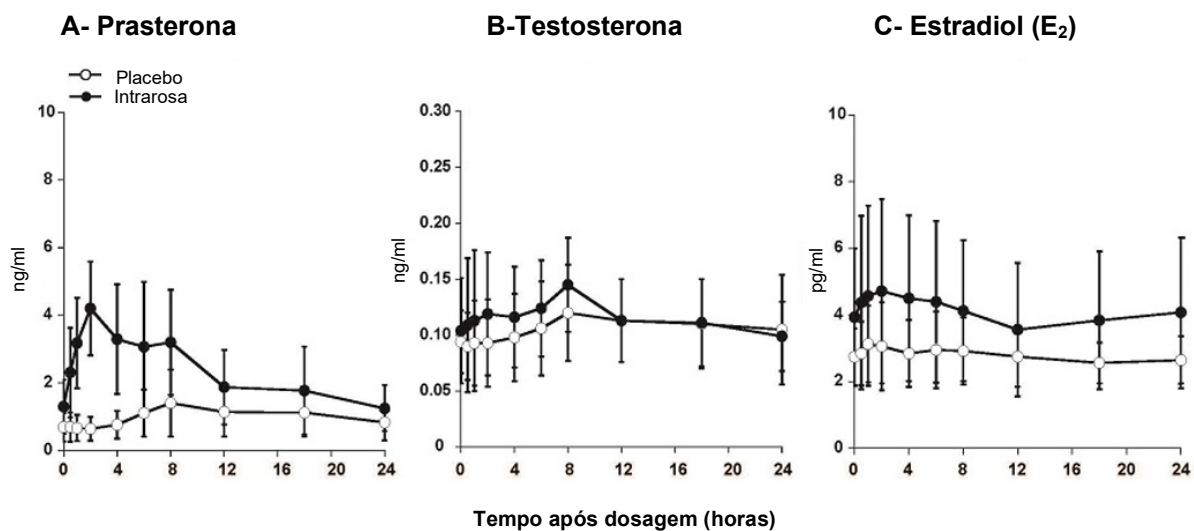


Figura 1: Concentrações séricas de prasterona (A), testosterona (B) e estradiol (C) medidas ao longo de um período de 24h no dia 7 no seguimento da administração diária de placebo ou Intrarosa (média ± D.P.)

Distribuição

A distribuição de prasterona intravaginal (exógena) é essencialmente local, mas foi observado algum aumento na exposição sistémica, especialmente de metabolitos, mas dentro dos valores normais.

Biotransformação

A prasterona exógena é metabolizada do mesmo modo que a prasterona endógena. O metabolismo sistémico não foi estudado para esta aplicação.

Eliminação

A eliminação sistémica não foi estudada especificamente para esta aplicação.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A prasterona não foi mutagénica nem clastogénica num conjunto padrão de estudos *in vitro* e *in vivo*.

Não foram efetuados estudos de carcinogenicidade e toxicidade para a reprodução e o desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Gordura dura (adepts solidus)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30 °C

Não congelar

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister composto por uma camada exterior de PVC e uma camada interior de LDPE.

Aplicador constituído por LDPE e 1% de corante (dióxido de titânio).

28 óvulos são embalados numa caixa com 6 aplicadores.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelas
Bélgica

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1255/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 08 de janeiro de 2018

Data da última renovação: 15 de setembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Basic Pharma Manufacturing B.V.
Burgemeester Lemmensstraat 352
6163 JT Geleen
PAÍSES BAIXOS

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O titular da autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Intrarosa 6,5 mg óvulo
prasterona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada óvulo contém 6,5 mg de prasterona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Gordura dura (adepts solidus)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Óvulo

28 óvulos e 6 aplicadores

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Uso vaginal

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1255/001

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Intrarosa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

EMBALAGENS BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Intrarosa 6,5 mg óvulo
prasterona

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Endoceutics

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CAIXA INTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Intrarosa 6,5 mg óvulo
prasterona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada óvulo contém 6,5 mg de prasterona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Gordura dura (adepts solidus)

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Óvulo
28 óvulos

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Uso vaginal

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelas
Bélgica

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1255/001

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Intrarosa 6,5 mg óvulo prasterona

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Intrarosa e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Intrarosa
3. Como utilizar Intrarosa
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Intrarosa
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Intrarosa e para que é utilizado

Intrarosa contém a substância ativa prasterona.

Para que é utilizado o Intrarosa?

Intrarosa é utilizado no tratamento de mulheres pós-menopausa que apresentem sintomas moderados a graves de atrofia vulvar e vaginal. É utilizado para aliviar os sintomas pós-menopausa na vagina, como a secura ou irritação. Estas são causadas pela diminuição dos níveis de estrogénio no organismo. Isto acontece naturalmente após a menopausa.

Como funciona Intrarosa?

A prasterona corrige os sintomas e sinais de atrofia vulvar e vaginal ao repor os estrogénios que são normalmente produzidos antes da menopausa pelos ovários das mulheres. É inserido na vagina, para que a hormona seja libertada onde é necessária. Isto pode aliviar o desconforto na vagina.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Intrarosa

A utilização de Terapêutica Hormonal de Substituição (THS) acarreta riscos que devem ser ponderados na decisão de começar a tomá-la, ou de continuar a tomá-la.

A experiência no tratamento de mulheres com menopausa prematura (devido a falência ou cirurgia dos ovários) é limitada. Se teve uma menopausa prematura, os riscos de utilizar THS podem ser diferentes. Consulte o seu médico.

Antes de começar (ou recomeçar) a THS, o seu médico necessitará de saber o seu historial clínico e o da sua família. O seu médico poderá decidir realizar um exame físico. Este pode incluir um exame dos seus seios e/ou um exame interno, se necessário.

Depois de iniciar o tratamento com Intrarosa, deve fazer consultas de avaliação regulares com o seu médico (pelo menos a cada 6 meses). Nessas consultas, discuta com o seu médico os benefícios e riscos de continuar a tomar Intrarosa.

Faça regularmente rastreios da mama, conforme recomendado pelo seu médico.

Não utilize Intrarosa

Se algum dos casos seguintes se aplicar a si. Se não está segura de algum dos pontos seguintes, converse com o seu médico antes de tomar Intrarosa:

- Se tem ou alguma vez teve **cancro da mama**, ou se existe alguma suspeita de que possa ter;
- Se tem **cancro sensível a estrogénios**, como seja cancro do revestimento do útero (endométrio), ou se existe alguma suspeita de que possa ter;
- Se tem algum **sangramento vaginal não explicado**;
- Se tem um **espessamento excessivo do revestimento do útero** (hiperplasia do endométrio) que não esteja a ser tratado;
- Se tem ou alguma vez teve um coágulo de sangue numa veia (trombose), como seja nas pernas (trombose venosa profunda) ou nos pulmões (embolismo pulmonar);
- Se tem um distúrbio de coagulação do sangue (como deficiência de proteína C, proteína S ou antitrombina);
- Se tem ou teve recentemente uma doença causada por coágulos de sangue nas artérias, como um ataque de coração, AVC ou angina;
- Se tem ou alguma vez teve uma **doença do fígado** e os seus testes da função hepática não regressaram ao normal;
- Se tem um problema raro no sangue denominado «porfíria», que é transmitido por via hereditária (na família);
- Se tem **alergia à prasterona** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 “Conteúdo da embalagem e outras informações”).

Se alguma das condições acima surgir pela primeira vez enquanto toma Intrarosa, pare de tomar imediatamente o medicamento e consulte o seu médico imediatamente.

Advertências e precauções

Quando tomar especial cuidado com Intrarosa

Informe o seu médico se alguma vez teve algum dos problemas seguintes, antes de começar o tratamento, pois estes podem regressar ou piorar durante o tratamento com Intrarosa. Caso isso aconteça, deve ter consultas de avaliação com o seu médico com mais frequência:

- fibromas no útero;
- crescimento do revestimento do útero fora do útero (endometriose) ou um historial de crescimento excessivo do revestimento do útero (hiperplasia do endométrio);
- risco aumentado de desenvolver coágulos de sangue (ver «Coágulos de sangue numa veia (trombose)»);
- risco aumentado de ter cancro sensível a estrogénio (como ter uma mãe, irmã ou avó que teve cancro da mama);
- tensão arterial alta;
- um distúrbio do fígado, como um tumor benigno do fígado;
- diabetes;
- pedras na vesícula;
- enxaqueca ou dores de cabeça fortes;
- uma doença do sistema imunitário que afeta vários órgãos do corpo (lúpus eritematoso sistémico, LES);
- epilepsia;
- asma;
- uma doença que afeta o tímpano e a audição (otosclerose);
- um nível muito alto de gordura no sangue (triglicérides);

- retenção de fluidos motivada por problemas cardíacos ou dos rins.

Pare de utilizar Intrarosa e consulte imediatamente um médico

Se notar alguma das seguintes condições ao tomar THS:

- qualquer uma das condições indicadas na secção «Não utilize Intrarosa»;
- amarelecimento da pele ou do branco dos olhos (icterícia). Estes podem ser sinais de uma doença do fígado;
- se engravidar;
- uma elevação grande da tensão arterial (os sintomas podem ser dores de cabeça, cansaço, tonturas);
- dores de cabeça semelhantes a enxaqueca a ocorrerem pela primeira vez;
- se notar sinais de um coágulo de sangue, como:
 - inchaço doloroso e vermelhidão nas pernas;
 - dor súbita no peito;
 - dificuldade em respirar.

Para mais informações, consulte «Coágulos de sangue numa veia (trombose)»

Nota: Intrarosa não é um contraceutivo. Se passaram menos de 12 meses desde a sua última menstruação ou se tem menos de 50 anos de idade, poderá ainda ter de utilizar contraceção adicional para evitar uma gravidez. Aconselhe-se com o seu médico.

THS e cancro

Intrarosa não foi estudado em mulheres com historial de cancro ou cancro atual.

Espessamento excessivo do revestimento do útero (hiperplasia do endométrio) e cancro do revestimento do útero (cancro do endométrio)

A toma de comprimidos de THS apenas com estrogénios durante um período prolongado pode aumentar o risco de desenvolver cancro do revestimento do útero (o endométrio). Intrarosa não estimula o endométrio, conforme foi demonstrado pela atrofia do revestimento do útero em todas as mulheres tratadas com Intrarosa durante um ano nos estudos clínicos.

É desconhecido se existe um risco no caso de Intrarosa utilizado em tratamentos a longo prazo (mais de um ano). Contudo, demonstrou-se que Intrarosa tem uma absorção sanguínea muito baixa, pelo que não é necessária a adição de um progestativo.

Se ocorrer uma hemorragia ou pequena perda de sangue, geralmente não é caso para preocupação, mas deve marcar uma consulta com o seu médico. Pode ser um sinal de que o seu endométrio está a ficar mais espesso.

Os seguintes riscos aplicam-se aos medicamentos de THS que circulam no sangue. Contudo, Intrarosa destina-se ao tratamento local na vagina e a sua absorção no sangue é muito reduzida. É menos provável que as condições abaixo mencionadas piorem ou recorram durante o tratamento com Intrarosa, mas deve consultar o seu médico caso tenha alguma preocupação.

Cancro da mama

As evidências sugerem que a toma de THS combinada de estrogénio-progestativo e, possivelmente, também de estrogénio isolado aumenta o risco de cancro da mama. O risco adicional depende da duração da THS. O risco adicional torna-se evidente após alguns anos. Contudo, regressa ao normal no prazo de alguns anos (no máximo 5) após interrupção do tratamento.

Examine os seus seios regularmente. Consulte o seu médico caso note alguma alteração, como:

- covinhas na pele;
- alterações no mamilo;
- quaisquer nódulos visíveis ou que se possam sentir.

Adicionalmente, é aconselhável aderir a programas de mamografias de rastreio caso essa opção esteja disponível.

Cancro do ovário

O cancro do ovário é raro – muito mais raro do que o cancro da mama. A utilização de THS apenas com estrogénios foi associada a um ligeiro aumento do risco de cancro do ovário.

O risco de cancro do ovário varia com a idade. Por exemplo, nas mulheres com idades entre 50 e 54 anos que não tomam THS, cerca de 2 em cada 2000 mulheres serão diagnosticadas com cancro do ovário ao longo de um período de 5 anos. Em mulheres que tomam THS durante 5 anos, haverá cerca de 3 casos por cada 2000 utilizadoras (i.e., cerca de 1 caso adicional).

Casos de cancro do ovário e da mama foram comunicados com uma frequência rara em mulheres tratadas com 6,5 mg de prasterona durante 52 semanas.

Efeito da THS sobre o coração e a circulação

Intrarosa não foi estudado em mulheres com historial de doenças tromboembólicas, hipertensão não controlada ou doença cardíaca.

Coágulos de sangue numa veia (trombose)

O risco de coágulos de sangue nas veias é cerca de 1,3 a 3 vezes superior em utilizadoras de THS, em comparação com não utilizadoras, especialmente durante o primeiro ano de terapêutica.

Coágulos de sangue podem ser graves, e se um se desloca para os pulmões, pode causar dores no peito, falta de ar, desmaio ou mesmo a morte.

É mais provável que um coágulo de sangue surja numa veia à medida que a pessoa envelhece e quando alguma das seguintes situações se aplica. Informe o seu médico se alguma das situações seguintes se aplicar a si:

- não pode andar durante um longo período de tempo devido a uma grande cirurgia, lesão ou doença (ver também a secção 3, Se tem de ser submetida a uma cirurgia);
- tem grande excesso de peso (IMC >30 kg/m²);
- tem um problema de coagulação do sangue que exige tratamento a longo prazo com um medicamento utilizado para prevenir coágulos sanguíneos;
- se algum dos seus familiares diretos já teve coágulos de sangue na perna, pulmão ou outro órgão;
- tem lúpus eritematoso sistémico (LES);
- tem cancro.

Para conhecer os sinais de um coágulo de sangue, consulte «Pare de utilizar Intrarosa e consulte imediatamente um médico».

Nos estudos clínicos, não se observou qualquer trombose venosa profunda com prasterona intravaginal, mas registou-se um caso de embolismo pulmonar, o que corresponde a uma incidência menor com Intrarosa do que no grupo do placebo.

Comparação

Observando mulheres na casa dos 50 anos que não tomam THS, em média, ao longo de um período de 5 anos, é expectável que 4 a 7 em 1000 desenvolvam um coágulo de sangue numa veia.

Doença cardíaca (ataque de coração) / Hipertensão

Em mulheres que tomam terapêutica apenas com estrogénios, não existe um aumento do risco de desenvolver uma doença cardíaca.

AVC

O risco de sofrer um AVC é cerca de 1,5 vezes superior em utilizadoras de THS do que em não utilizadoras. O número de casos adicionais de AVC devido ao uso de THS aumenta com a idade. Não foi observado nenhum caso de AVC com Intrarosa durante os estudos clínicos.

Comparação

Observando mulheres na casa dos 50 anos que não tomam THS, em média, é expectável que 8 em 1000 sofram um AVC ao longo de um período de 5 anos. Em mulheres na casa dos 50 anos que tomam THS, haverá 11 casos em 1000 utilizadoras, ao longo de 5 anos (i.e., 3 casos adicionais).

Outras condições

- A THS não previne a perda de memória. Existe alguma evidência de um risco mais elevado de perda de memória em mulheres que começam a utilizar THS após os 65 anos de idade. Aconselhe-se com o seu médico;
- Pode observar corrimento vaginal porque a «base de gordura dura» derrete, o que acresce ao aumento das secreções vaginais devido ao tratamento. Caso ocorra corrimento vaginal, não é necessário interromper Intrarosa.
- Intrarosa pode enfraquecer preservativos, diafragmas e capuzes cervicais fabricados em látex.
- Caso sofra de uma infeção vaginal, necessitará de um tratamento com antibióticos antes de tomar Intrarosa.

Crianças e adolescentes

Intrarosa é utilizado exclusivamente em mulheres adultas.

Outros medicamentos e Intrarosa

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não estão disponíveis dados sobre a eficácia e segurança em mulheres que estejam a ser tratadas com terapêutica hormonal como: androgénios, THS (apenas com estrogénios ou em combinação com progestativos).

O uso de Intrarosa em combinação com THS (apenas com estrogénios ou combinação estrogénio-progestativo ou androgénio) ou com estrogénios vaginais não é recomendado.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Gravidez e amamentação

Intrarosa destina-se a ser utilizado apenas por mulheres após a menopausa. Se engravidar, pare de utilizar Intrarosa e consulte o seu médico.

Fertilidade

Intrarosa não se destina a mulheres com potencial para engravidar. Não é conhecido se este medicamento afeta a fertilidade.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Intrarosa não afeta a sua capacidade de condução de veículos ou utilização de máquinas.

3. Como utilizar Intrarosa

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

O seu médico tentará prescrever a menor dose necessária para tratar o seu sintoma, durante o menor período possível. Fale com o seu médico se achar que esta dose é demasiado forte ou insuficiente.

Que dose deve utilizar

Use um óvulo uma vez ao dia, ao deitar.

Como utilizar

Insira o óvulo na vagina com o dedo ou com um aplicador fornecido com a embalagem.

Antes de utilizar este medicamento, leia cuidadosamente as instruções sobre como utilizar Intrarosa no final do folheto.

Duração do tratamento

Depois da utilização inicial, consulte o seu médico, pelo menos a cada 6 meses, para verificar se precisa de continuar a usar Intrarosa.

Se utilizar mais Intrarosa do que deveria

Recomenda-se a lavagem vaginal.

Caso se tenha esquecido de utilizar Intrarosa

Caso se tenha esquecido de usar um óvulo, insira um assim que se lembrar. Contudo, se faltar menos de 8 horas para a dose seguinte, salte a aplicação do óvulo esquecido.

Não utilize dois óvulos para compensar uma dose esquecida.

Se tem de fazer uma cirurgia

Se vai ser submetida a uma cirurgia, informe o cirurgião de que está a utilizar Intrarosa. Poderá ter de interromper a utilização de Intrarosa cerca de 4 a 6 semanas antes da operação, para reduzir o risco de formação de um coágulo de sangue (ver secção 2, Coágulos de sangue numa veia (trombose)).

Pergunte ao seu médico quando pode voltar a utilizar Intrarosa.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

As seguintes doenças foram comunicadas com mais frequência em mulheres a usar medicamentos de THS que circulam no sangue, em comparação com mulheres que não utilizam THS. Estes riscos aplicam-se em menor dimensão a terapêuticas com estrogénio administrado por via vaginal:

- cancro da mama;
- cancro do ovário;
- coágulos de sangue nas veias das pernas ou dos pulmões (tromboembolismo venoso);
- AVC;
- provável perda de memória caso a THS seja iniciada após os 65 anos de idade.

Para mais informações sobre estes efeitos indesejáveis, consulte a secção 2.

O efeito indesejável comunicado com maior frequência nos estudos clínicos foi o corrimento vaginal. Isto acontece provavelmente porque a gordura dura derrete, o que acresce a um aumento esperado de secreções vaginais devido ao tratamento. O corrimento vaginal não obriga à interrupção do Intrarosa.

Foram também relatados os seguintes efeitos indesejáveis:

- com frequência frequente (pode afetar até 1 em 10 pessoas): exame de Papanicolau anormal (principalmente ASC-US ou LGSIL), flutuações do peso (aumento ou diminuição);
- com frequência pouco frequente (pode afetar até 1 em 100 pessoas): pólipos benignos cervicais ou uterinos, massas mamárias benignas.

Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados para THS contendo estrogénios, mas não para Intrarosa, durante os estudos clínicos:

- doença da vesícula biliar

- diversos distúrbios da pele:
 - descoloração da pele, especialmente na cara ou pescoço, conhecida como «manchas de gravidez» (cloasma);
 - nódulos na pele avermelhados e dolorosos (eritema nodoso);
 - erupção na pele com vermelhidão ou lesões em forma de alvo (eritema multiforme).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V. Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Intrarosa

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e nos blisters, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Não congelar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Intrarosa

- A substância ativa é a prasterona. Cada óvulo contém 6,5 mg de prasterona.
- O único componente adicional é a gordura dura (adeps solidus).

Qual o aspeto de Intrarosa e conteúdo da embalagem

Intrarosa é um óvulo branco ou esbranquiçado, em forma de torpedo, com cerca de 28 mm de comprimento e 9 mm de diâmetro na extremidade mais larga.

O aplicador é constituído por LDPE e 1% de corante (dióxido de titânio).

Está disponível em embalagens blister de 28 óvulos com 6 aplicadores.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelas
Bélgica

Fabricante

Basic Pharma Manufacturing B.V.
Burgemeester Lemmensstraat 352
6163 JT Geleen
Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg, Nederland

Theramex Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 28088080
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Deutschland, Österreich

Theramex Germany GmbH
Tel: + 49 (0) 32 2122 490 37
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

España

Theramex Ireland Limited
Tel: + 34 911 143 487

France

Theramex France S.A.S.
Tél: + 33 (0) 800 100 350
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Italia

Theramex Italy S.r.l.
Tel: + 39 02 81480024
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Polska

Theramex Poland sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0) 22 30 77 166
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Portugal

Tecnimede - Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Tel: + 351 210 414 100
dmed.fv@tecnimede.pt

United Kingdom (Northern Ireland), Ireland, Malta

Theramex UK Limited
Tel: + 44 (0) 3330096795
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Danmark, Ísland, Norge, Suomi/Finland, Sverige

Avia Pharma AB
Sverige/Svíþjóð/Ruosti
Tlf/Simi/Tlf/Puh/Tel: + 46 (0) 8 544 900 22

България, Česká republika, Eesti, Ελλάδα, Hrvatska, Κύπρο, Latvija, Lietuva, Magyarország, România, Slovenija, Slovenská republika
Theramex Ireland Limited
Tel/Τελ./Τηλ: + 353 (0) 15138855
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Este folheto foi revisto pela última vez em.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Instruções para a utilização de Intrarosa

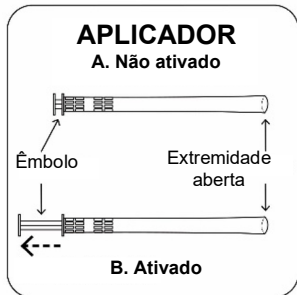
Como devo usar Intrarosa

- Insira um óvulo de prasterona na vagina uma vez ao dia, ao deitar, com um aplicador ou com o dedo.

Antes de começar

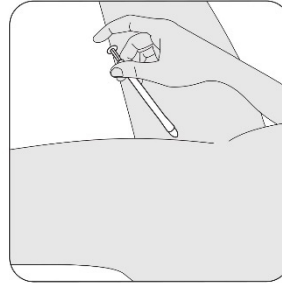
- Esvazie a bexiga e lave as mãos antes de manusear o óvulo e o aplicador.
- Separe um óvulo dentro do invólucro da fita de 7 óvulos.

A. Utilizar o aplicador



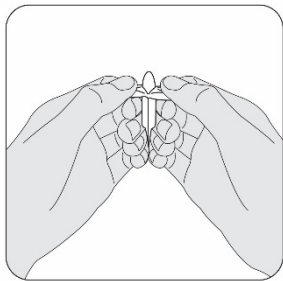
PASSO 1

- 1A. Retire 1 aplicador da embalagem.
- 1B. Puxe o êmbolo para trás até este parar, para ativar o aplicador. O aplicador tem de ser ativado antes de ser utilizado. Coloque o aplicador sobre uma superfície limpa.



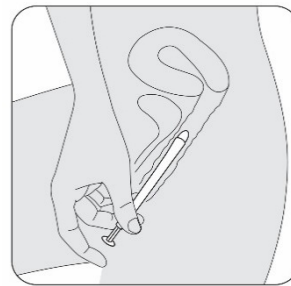
PASSO 5

- Escolha a posição para inserir o óvulo que seja mais confortável para si.
- 5a. Posição deitada

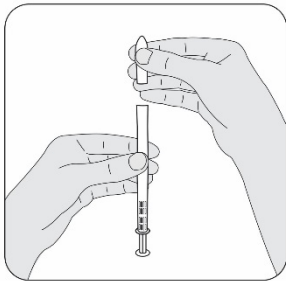


PASSO 2

- Puxe lentamente as abas de plástico no óvulo e afaste-as, mantendo o óvulo preso entre os dedos.
- Retire cuidadosamente o óvulo do invólucro de plástico.
- Se um óvulo cair sobre uma superfície não higienizada, substitua-o por um novo.

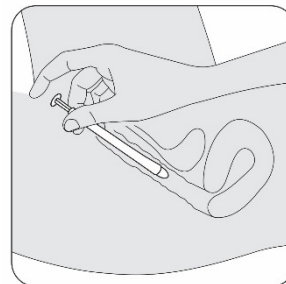


5b. Posição em pé



PASSO 3

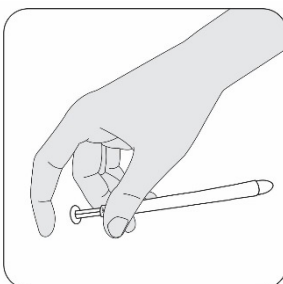
- Coloque o lado espalmado do óvulo dentro da extremidade aberta do aplicador ativado, conforme indicado. Está agora pronta para inserir o óvulo na vagina.



PASSO 6

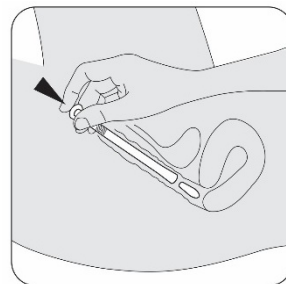
- Faça deslizar suavemente a extremidade do aplicador com o óvulo para dentro da vagina, o mais profundamente que for confortável.

Não force.



PASSO 4

- Segure o aplicador entre o polegar e o dedo médio.
- Deixe o indicador livre para pressionar o êmbolo do aplicador, depois de este estar inserido dentro da vagina.



PASSO 7

- Pressione o êmbolo do aplicador com o indicador para libertar o óvulo.
- Retire o aplicador. Lave-o ou elimine-o após uma semana de utilização (são fornecidos dois aplicadores adicionais).
- Para lavar o aplicador:
 - Desmonte-o;
 - Lave as duas peças durante 30 segundos com água corrente;
 - Seque com um toalhete de papel e monte-o de novo.

Mantenha-o num local limpo.

B. Utilizar o dedo

Siga as instruções acima, a partir do Passo 2 e, em seguida, insira o óvulo na vagina com o seu dedo, o mais profundamente que for confortável. **Não force.**

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC para o relatório final do estudo PASS imposto não intervencionista para o(s) medicamento(s) acima mencionado(s), as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

O Intrarosa (prasterona) é removido da lista de monitorização adicional, uma vez que a condição para a autorização de introdução no mercado foi cumprida. Isto está relacionado com o estudo não intervencionista PASS - Drug Utilization Study (DUS) para descrever as características basais e os padrões de utilização das mulheres pós-menopáusicas da UE que iniciam o tratamento com Intrarosa e para avaliar se os prescritores da UE cumprem as contra-indicações indicadas no RCM da UE.

Assim, a afirmação de que este medicamento está sujeito a monitorização adicional e que tal permitirá a rápida identificação de novas informações de segurança, precedida de um triângulo preto equilátero invertido, é retirada do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo.

Além disso, o titular da AIM aproveitou a oportunidade para introduzir uma alteração na lista de representantes locais.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas dos resultados do estudo relativo ao(s) medicamento(s) acima mencionado(s), o CHMP considera que a relação benefício-risco deste(s) medicamento(s) permanece inalterada, sob reserva das alterações propostas às informações do produto.

O CHMP considera que os termos da Autorização de Introdução no Mercado do medicamento acima mencionado devem ser alterados.