

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Intrarosa 6,5 mg ovuli

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni ovulo contiene 6,5 mg di prasterone.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Ovulo

Ovulo di colore bianco/biancastro, di forma ogivale, con dimensione approssimativa di 28 mm di lunghezza e 9 mm di diametro all'estremità più larga.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Intrarosa è indicato per il trattamento dell'atrofia vulvo-vaginale in donne in postmenopausa che presentano sintomi da moderati a gravi.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

#### Posologia

La dose raccomandata è di 6,5 mg di prasterone (un ovulo) somministrata una volta giorno, al momento di coricarsi.

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali, Intrarosa deve essere iniziato solo per i sintomi che influiscono negativamente sulla qualità della vita. In tutti i casi, è necessario rieseguire un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici a cadenza almeno semestrale e il trattamento con Intrarosa deve essere continuato solo fintanto che il beneficio supera il rischio.

Se si dimentica una dose, questa dovrà essere assunta non appena la paziente se ne ricorda. Tuttavia, se mancano meno di 8 ore all'assunzione della dose successiva, la paziente deve saltare la dose dimenticata. Non utilizzare due ovuli per compensare la dose dimenticata.

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani*

Nelle pazienti anziane non si ritiene necessario alcun aggiustamento della dose.

##### *Pazienti con insufficienza renale e/o epatica*

Poiché Intrarosa agisce localmente nella vagina, non è necessario alcun aggiustamento della dose per le donne in postmenopausa affette da insufficienza renale o epatica o qualsiasi altra anomalia o patologia sistemica.

##### *Popolazione pediatrica*

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Intrarosa nelle bambine di qualsiasi fascia di età per l'atrofia vulvo-vaginale dovuta a menopausa.

## Modo di somministrazione

### Uso vaginale

Intrarosa può essere inserito nella vagina con il dito o con un applicatore fornito nella confezione.

L'ovulo deve essere inserito nella vagina in profondità, senza forzare.

In caso di inserimento con l'applicatore, seguire i passi seguenti.

1. Attivare l'applicatore (arretrando il pistone) prima dell'uso.
2. L'estremità piatta dell'ovulo deve essere posizionata nel lato aperto dell'applicatore attivato.
3. L'applicatore deve essere inserito nella vagina in profondità, senza forzare.
4. Il pistone dell'applicatore deve essere premuto per rilasciare l'ovulo.
5. L'applicatore deve poi essere estratto e smontato e i due pezzi dell'applicatore devono essere sciacquati per 30 secondi sotto l'acqua corrente prima di asciugarli con un asciugamano di carta e rimontati. L'applicatore deve essere riposto in un luogo pulito fino all'utilizzo successivo.
6. Ogni applicatore deve essere gettato via dopo una settimana di utilizzo (sono forniti due applicatori supplementari).

### **4.3 Controindicazioni**

- Impersensibilità al principio attivo o all'eccipiente indicato al paragrafo 6.1;
- sanguinamento genitale non diagnosticato;
- cancro della mammella accertato, pregresso o sospetto;
- tumori maligni estrogeno-dipendenti (ad esempio cancro dell'endometrio) accertati o sospetti;
- iperplasia endometriale non trattata;
- epatopatia acuta, o anamnesi positiva per epatopatia se i test della funzione epatica non sono tornati nella norma;
- tromboembolia venosa (TEV) (trombosi venosa profonda, embolia polmonare) pregressa o in atto;
- disturbi trombofilici accertati (ad esempio deficit di proteina C, proteina S o antitrombina, vedere paragrafo 4.4);
- malattia tromboembolica arteriosa in atto o recente (ad esempio angina, infarto del miocardio);
- porfiria.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Per il trattamento dei sintomi postmenopausali, Intrarosa deve essere iniziato solo per i sintomi che influiscono negativamente sulla qualità della vita. In tutti i casi, si deve rieseguire un'attenta valutazione dei rischi e dei benefici a cadenza almeno semestrale e Intrarosa deve essere continuato solo fintanto che il beneficio supera il rischio, dopo avere consultato il proprio medico.

### **Esame medico/follow up**

Prima di iniziare il trattamento con Intrarosa, si deve eseguire un'anamnesi personale e familiare completa. La visita medica (compresa quella pelvica e del seno) deve essere basata sull'anamnesi nonché sulle controindicazioni e avvertenze speciali e precauzioni d'impiego secondo la decisione del medico. Durante il trattamento si raccomandano controlli periodici, di frequenza e natura adeguate al singolo caso. Le donne devono essere informate in merito a quali alterazioni della mammella segnalare al medico o all'infermiere (vedere "Cancro della mammella" sotto). Gli esami diagnostici, comprendenti il Pap test e misurazioni della pressione arteriosa, devono essere eseguiti in conformità alle prassi di screening attualmente accettate, modificate secondo le esigenze cliniche individuali.

### **Condizioni cliniche che richiedono osservazione**

- Se una qualsiasi delle condizioni cliniche seguenti è presente, si è verificata in precedenza e/o si è aggravata durante la gravidanza o un precedente trattamento ormonale, la paziente deve essere tenuta sotto attenta osservazione. Va considerato che queste condizioni cliniche possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con Intrarosa, in particolare:
  - leiomioma (fibromi uterini) o endometriosi;
  - fattori di rischio per disturbi tromboembolici (vedere di seguito);
  - fattori di rischio per tumori estrogeno-dipendenti, ad esempio ereditarietà di primo grado per cancro della mammella;
  - ipertensione;
  - epatopatie (ad esempio adenoma epatico);
  - diabete mellito con o senza coinvolgimento vascolare;
  - colelitiasi;
  - emicrania o cefalea (severa);
  - lupus eritematoso sistemico;
  - anamnesi positiva per iperplasia endometriale (vedere di seguito);
  - epilessia;
  - asma;
  - otosclerosi.

### Motivi per un'immediata sospensione della terapia

La terapia deve essere sospesa nel caso in cui si rilevi una controindicazione e nelle situazioni seguenti:

- ittero o peggioramento della funzione epatica;
- aumento significativo della pressione arteriosa;
- nuova insorgenza di cefalea emicranica;
- gravidanza.

### Iperplasia e carcinoma endometriali

- L'estrogeno è un metabolita del prasterone. Nelle donne con utero intatto, il rischio d'iperplasia e carcinoma endometriali aumenta quando gli estrogeni esogeni vengono somministrati per periodi prolungati. Non sono stati segnalati casi di iperplasia endometriale in donne trattate per 52 settimane durante gli studi clinici. Intrarosa non è stato studiato nelle donne con iperplasia endometriale.
- Per i prodotti estrogenici per uso vaginale la cui esposizione sistemica agli estrogeni rimane entro i valori postmenopausali normali, l'aggiunta di un progestinico non è raccomandata.
- La sicurezza endometriale a lungo termine del prasterone somministrato localmente in vagina non viene studiata da oltre un anno. Pertanto, se ripetuto, il trattamento deve essere ricontrollato almeno a cadenza annuale.
- Se in qualsiasi momento della terapia compaiono sanguinamento o perdite di sangue scuro, deve esserne ricercata la causa, anche con biopsia endometriale, al fine di escludere un tumore maligno dell'endometrio.
- La stimolazione con estrogeni non contrastati può provocare una trasformazione premaligna o maligna nei foci residui di endometriosi. Si consiglia pertanto cautela nell'utilizzo di questo medicinale in donne sottoposte a isterectomia a causa di endometriosi, soprattutto se è accertata la presenza di endometriosi residua perché il prasterone intravaginale non è stato studiato in donne affette da endometriosi.

Il prasterone è metabolizzato in composti estrogenici. I seguenti rischi sono stati associati alla terapia ormonale sostitutiva (TOS) sistemica e riguardano in misura minore i prodotti estrogenici per uso vaginale la cui esposizione sistemica agli estrogeni rimane entro i valori postmenopausali normali. Tuttavia, devono essere presi in considerazione in caso di uso prolungato o ripetuto di questo medicinale.

## Cancro della mammella

Le evidenze generali suggeriscono un aumento del rischio di cancro della mammella nelle donne che seguono una TOS sistemica estroprogestinica combinata ed eventualmente anche a base di soli estrogeni, dipendente dalla durata di assunzione della TOS. Il rischio in eccesso diventa evidente nell'arco di alcuni anni di utilizzo, ma ritorna ai livelli iniziali entro alcuni (al massimo cinque) anni dall'interruzione del trattamento.

Intrarosa non è stato studiato nelle donne con cancro della mammella in atto o pregresso. È stato segnalato un caso di cancro della mammella alla settimana 52 su 1196 donne che erano state esposte alla dose di 6,5 mg, il che è al di sotto del tasso di incidenza osservato nella normale popolazione della stessa età.

## Cancro delle ovaie

Il cancro delle ovaie è molto più raro del cancro della mammella.

L'evidenza epidemiologica derivata da una vasta meta-analisi indica un lieve aumento del rischio nelle donne che assumono una TOS sistemica a base di soli estrogeni, che diventa manifesto entro 5 anni di utilizzo e si riduce col tempo dopo l'interruzione.

Intrarosa non è stato studiato nelle donne con cancro delle ovaie in atto o pregresso. È stato segnalato un caso di cancro delle ovaie su 1196 donne che erano state esposte alla dose di 6,5 mg, il che è al di sopra del tasso di incidenza osservato nella normale popolazione della stessa età. Va notato che questo caso era in atto prima dell'inizio del trattamento e presentava una mutazione BRCA1.

## Pap test anomalo

Intrarosa non è stato studiato in donne con Pap test anomalo [cellule squamose atipiche di significato indeterminato (ASCUS)] o più grave. Sono stati segnalati casi di Pap test anomalo corrispondente ad ASCUS o a lesione squamosa intraepiteliale di basso grado (LSIL) in donne trattate con la dose di 6,5 mg (frequenza comune).

## Tromboembolia venosa

Intrarosa non è stato studiato nelle donne con malattia tromboembolica venosa in atto o pregressa.

- La TOS sistemica è associata a un rischio da 1,3 a 3 volte maggiore di sviluppare tromboembolia venosa (TEV), come trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tale evento è più probabile nel primo anno di TOS anziché più tardi (vedere paragrafo 4.8).
- Le pazienti con stati trombofilici accertati hanno un maggiore rischio di TEV e la TOS può aumentare tale rischio. La TOS è pertanto controindicata in tali pazienti (vedere paragrafo 4.3).
- I fattori di rischio generalmente riconosciuti per la TEV comprendono uso di estrogeni, età avanzata, intervento chirurgico maggiore, immobilità prolungata, obesità (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), gravidanza/periodo post-parto, lupus eritematoso sistemico (LES) e cancro. Non esiste un parere unanime sul possibile ruolo delle vene varicose nella TEV.

Come per tutti i pazienti in fase postoperatoria, devono essere prese in considerazione misure profilattiche al fine di prevenire una TEV dopo l'intervento. Se dopo l'intervento chirurgico in elezione è prevista un'immobilizzazione prolungata, si raccomanda di interrompere provvisoriamente la TOS 4-6 settimane prima. Il trattamento non deve essere ripreso fino alla completa mobilizzazione della paziente.

- Nelle donne senza anamnesi personale di TEV, ma con un parente di primo grado con una storia di trombosi in giovane età, può essere proposto uno screening dopo un'attenta consulenza in merito alle sue limitazioni (solo una percentuale di difetti trombofilici viene individuata con lo screening).

Se s'individua un difetto trombofilico correlato a trombosi nei familiari o se il difetto è "severo" (ad esempio deficit di antitrombina, proteina S o proteina C o una combinazione di difetti), la TOS è controindicata.

- Le donne già in trattamento cronico con anticoagulanti richiedono un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio dell'uso della TOS.
- Se si sviluppa la TEV dopo l'inizio della terapia, Intrarosa deve essere sospeso. Le pazienti devono essere avvisate di contattare immediatamente il medico se avvertono un potenziale sintomo tromboembolico (ad esempio edema doloroso a una gamba, dolore improvviso al torace, dispnea).

Sono stati segnalati un caso di embolia polmonare nel gruppo trattato con 6,5 mg e un caso nel gruppo che ha ricevuto placebo durante gli studi clinici.

### Coronaropatia/ipertensione

Intrarosa non è stato studiato nelle donne con ipertensione non controllata (pressione arteriosa superiore a 140/90 mmHg) e con malattia cardiovascolare. Sono stati segnalati casi di ipertensione durante gli studi clinici con una frequenza non comune e sono stati osservati tassi di incidenza simili in entrambi i gruppi (prasterone 6,5 mg e placebo). Durante gli studi clinici non è stato segnalato alcun caso di coronaropatia.

### Ictus ischemico

La terapia sistemica con soli estrogeni è associata a un aumento fino a 1,5 volte del rischio d'ictus ischemico. Il rischio relativo non varia con l'età o con il tempo intercorso dalla menopausa. Tuttavia, poiché il rischio d'ictus al basale dipende in larga misura dall'età, il rischio generale d'ictus nelle donne che seguono una TOS aumenta con l'età (vedere paragrafo 4.8).

Intrarosa non è stato studiato nelle donne con malattia tromboembolica arteriosa in atto o pregressa. Durante gli studi clinici non è stato segnalato alcun caso di malattia tromboembolica arteriosa.

### **Altre condizioni osservate con la TOS**

- Gli estrogeni possono causare ritenzione di liquidi; pertanto, le pazienti con disfunzione cardiaca o renale devono essere tenute sotto attenta osservazione.
- Le donne con ipertrigliceridemia preesistente devono essere seguite attentamente durante la terapia sostitutiva estrogenica o la TOS, poiché con la terapia estrogenica sono stati segnalati rari casi di forti aumenti dei trigliceridi plasmatici, con conseguente pancreatite, in questa condizione clinica.
- Gli estrogeni aumentano i livelli di globulina legante la tiroxina (TBG), provocando un aumento dei livelli totali di ormone tiroideo in circolazione, misurato come iodio legato alle proteine (PBI), dei livelli di T4 (metodo su colonna o dosaggio radioimmunologico) o dei livelli di T3 (mediante dosaggio radioimmunologico). L'uptake su resina di T3 diminuisce, rispecchiando l'innalzamento della TBG. Le concentrazioni di T4 e T3 libere sono invariate. Possono risultare aumentati i valori sierici di altre proteine di legame, come globulina legante i corticosteroidi (CBG) e la globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG), che determinano un aumento rispettivamente dei livelli circolanti di corticosteroidi e steroidi sessuali. Le concentrazioni degli ormoni liberi o biologicamente attivi sono invariate. È possibile che si verifichi l'aumento di altre proteine plasmatiche (substrato angiotensinogeno/renina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).
- La TOS non migliora la funzione cognitiva. Vi sono alcune evidenze di un aumento del rischio di probabile demenza nelle donne che iniziano la TOS combinata continua o a base di soli estrogeni dopo i 65 anni di età.

Nessuna di queste condizioni è stata osservata con Intrarosa durante gli studi clinici.

Le donne con infezione vaginale devono ricevere una terapia antimicrobica adeguata prima di iniziare il trattamento con Intrarosa.

Dato lo scioglimento della base grassa solida associato ad un previsto aumento delle secrezioni vaginali dovuto al trattamento, si possono verificare perdite vaginali che tuttavia non richiedono l'interruzione del trattamento con Intrarosa (vedere paragrafo 4.8).

L'uso di Intrarosa con preservativi, diaframmi o cappucci cervicali in lattice deve essere evitato perché la gomma può essere danneggiata dal medicinale.

Intrarosa non è stato studiato nelle donne con terapia ormonale in atto: TOS (a base di soli estrogeni e/o di estro-progestinici) o trattamento con androgeni.

#### **4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

L'uso in concomitanza con la TOS (trattamento a base di estrogeni e/o di estro-progestinici o con androgeni) o con estrogeni vaginali non è stato studiato e pertanto non è raccomandato.

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

##### Gravidanza

Intrarosa non è indicato per le donne in premenopausa in età fertile, compreso lo stato di gravidanza.

Se si verifica una gravidanza durante il trattamento con Intrarosa, il trattamento deve essere sospeso immediatamente. Non vi sono dati relativi all'uso di Intrarosa nelle donne in gravidanza.

Non sono stati realizzati studi sugli animali in relazione alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il potenziale rischio per gli esseri umani.

##### Allattamento

Intrarosa non è indicato in fase di allattamento.

##### Fertilità

Intrarosa non è indicato nelle donne fertili.

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

Intrarosa non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa osservata più di frequente è costituita da perdite vaginali. Tali perdite dipendono dallo scioglimento del grasso solido usato come veicolo, che si aggiunge al previsto aumento delle secrezioni vaginali dovuto al trattamento. Non è necessario interrompere Intrarosa se si verificano perdite vaginali (vedere paragrafo 4.4).

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate con prasterone 6,5 mg ovuli durante gli studi clinici sono riportate nella tabella 1 sottostante.

**Tabella 1. Reazioni avverse osservate con prasterone 6,5 mg ovuli durante gli studi clinici**

<b>Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA</b>	<b>Comune (da <math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>non comune (da <math>\geq 1/1000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Perdite in sede di applicazione	-
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella	Pap test anomalo (soprattutto ASCUS o LGSIL)	Polipi cervicali/uterini Massa in sede mammaria (benigna)
Esami diagnostici	Fluttuazioni del peso	-

### **Rischio di cancro della mammella**

- Nelle donne che seguono una terapia estroprogestinica combinata da più di 5 anni è stato segnalato un aumento fino a due volte del rischio di diagnosi di cancro della mammella.
- Qualsiasi aumento del rischio nelle donne sottoposte a terapia a base di soli estrogeni è sostanzialmente inferiore a quello osservato nelle donne che utilizzano estroprogestinici combinati.
- Il livello di rischio dipende dalla durata d'uso (vedere paragrafo 4.4).
- I risultati della più grande sperimentazione randomizzata controllata verso placebo (studio WHI) e del più grande studio epidemiologico (MWS) sono presentati di seguito.

### **Studio MWS (Million Women Study). Rischio supplementare stimato di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo**

Intervallo di età (anni)	Casi aggiuntivi ogni 1000 non utilizzatrici di TOS nell'arco di 5 anni* <sup>1</sup>	Rapporto dei rischi e IC al 95 % <sup>#</sup>	Casi supplementari ogni 1000 utilizzatrici di TOS nel corso di 5 anni (IC al 95 %)
<b>TOS a base di soli estrogeni</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

# Rapporto dei rischi generale. Il rapporto dei rischi non è costante, ma aumenta con la durata d'uso.

NB: poiché l'incidenza di fondo del cancro della mammella è diversa nei vari paesi dell'UE, anche il numero di casi supplementari di tale tipo di cancro varierà proporzionalmente.

### **Studi WHI (Women Health Initiative) statunitensi. Rischio supplementare di cancro della mammella dopo 5 anni di utilizzo**

Intervallo di età (anni)	Incidenza ogni 1000 donne nel braccio placebo nel corso di 5 anni	Rapporto dei rischi e IC al 95 %	Casi aggiuntivi ogni 1 000 utilizzatrici di TOS nel corso di 5 anni (IC al 95 %)
<b>CEE solo estrogeni</b>			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0) <sup>*2</sup>

### **Cancro delle ovaie**

L'uso a lungo termine di una TOS a base di soli estrogeni o estroprogestinica combinata è stato associato a un lieve aumento del rischio di una diagnosi di cancro delle ovaie (vedere paragrafo 4.4). Una meta-analisi di 52 studi epidemiologici ha riscontrato un aumento del rischio di cancro delle ovaie nelle donne in trattamento con una TOS rispetto alle donne che non ne avevano mai fatto uso (RR 1,43, IC al 95 % 1,31-1,56). Per le donne di età compresa tra 50 e 54 anni che seguono una TOS da 5 anni, si registra circa 1 caso aggiuntivo su 2000 donne trattate. Nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono una TOS, circa 2 donne su 2000 riceveranno una diagnosi di cancro delle ovaie nell'arco di 5 anni.

<sup>1</sup> \* Tratto dai tassi di incidenza al basale nei paesi sviluppati.

<sup>2</sup> \* Studio WHI in donne senza utero, che non ha dimostrato un aumento del rischio di cancro della mammella

### **Rischio di tromboembolia venosa**

La TOS è associata a un rischio relativo da 1,3 a 3 volte maggiore di sviluppare TEV, come trombosi venosa profonda o embolia polmonare. Il verificarsi di tale evento è più probabile nel primo anno di terapia ormonale (vedere paragrafo 4.4). I risultati degli studi WHI vengono presentati di seguito.

#### **Studi WHI. Rischio aggiuntivo di TEV nel corso di 5 anni di utilizzo**

Intervallo di età (anni)	Incidenza Ogni 1000 donne nel braccio placebo nel corso di 5 anni	Rapporto dei rischi e IC al 95 %	Casi aggiuntivi ogni 1000 utilizzatrici di TOS
Solo estrogeni per via orale* <sup>3</sup>			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)

### **Rischio di coronaropatia**

- Il rischio di coronaropatia aumenta leggermente nelle donne di età superiore a 60 anni che utilizzano una TOS estroprogestinica combinata (vedere paragrafo 4.4).

### **Rischio di ictus ischemico**

- L'uso di una terapia a base di soli estrogeni e di estrogeni + progestinici è associata ad un aumento fino a 1,5 volte del rischio relativo d'ictus ischemico. Il rischio d'ictus emorragico non aumenta durante l'uso della TOS.
- Questo rischio relativo non dipende dall'età o dalla durata di utilizzo; tuttavia, poiché il rischio di ictus al basale dipende in larga misura dall'età, il rischio generale di ictus nelle donne che seguono una TOS aumenta con l'età (vedere paragrafo 4.4).

#### **Studi WHI combinati. Rischio supplementare d'ictus ischemico\*<sup>4</sup> nel corso di 5 anni di utilizzo**

Intervallo di età (anni)	Incidenza Ogni 1 000 donne nel braccio placebo nell'arco di 5 anni	Rapporto dei rischi e IC al 95 %	Casi aggiuntivi ogni 1 000 utilizzatrici di TOS nel corso di 5 anni
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

Altre reazioni avverse sono state segnalate in associazione al trattamento estroprogestinico:

- malattia della cistifellea;
- alterazioni cutanee e subcutanee: cloasma, eritema multiforme, eritema nodoso, purpura vascolare;
- probabile demenza al di sopra dei 65 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

### **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 riportato nell'allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio si raccomanda di eseguire una lavanda vaginale.

<sup>3</sup> \* Studio nelle donne senza utero

<sup>4</sup> \* Non è stata effettuata alcuna differenziazione tra ictus ischemico ed emorragico

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri ormoni sessuali e modulatori del sistema genitale, codice ATC: G03XX01.

#### Meccanismo d'azione

Intrarosa contiene il principio attivo prasterone, ossia deidroepiandrosterone (DHEA), biochimicamente e biologicamente identico al DHEA umano endogeno, un precursore steroide inattivo di per sé e che viene convertito in estrogeni e androgeni. Intrarosa è quindi diverso dai preparati estrogenici perché rilascia anche metaboliti androgeni.

Sono stati osservati un aumento mediato dagli estrogeni del numero di cellule superficiali e intermedie e una riduzione del numero di cellule parabasali nella mucosa vaginale. Inoltre, il pH vaginale è diminuito verso i valori normali, facilitando così la crescita della normale flora batterica.

#### Efficacia clinica

##### Risposte fisiologiche (misurazioni oggettive)

I dati sull'efficacia sono stati ottenuti da due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo, multicentrici, pivotali di fase III (ERC-231/studio 1 e ERC-238/studio 2) condotti negli Stati Uniti e in Canada in donne in postmenopausa di età compresa fra 40 e 80 anni (età media = 58,6 anni nello studio 1 e 59,5 anni nello studio 2) con atrofia vulvo-vaginale (AVV). Al basale, le donne presentavano  $\leq 5,0$  % di cellule superficiali nello striscio vaginale, un pH vaginale  $> 5,0$  e dispareunia accertata (da moderata a severa) come sintomo più fastidioso di AVV. Dopo 12 settimane di trattamento quotidiano con prasterone 6,5 mg ovuli (n=81 nello studio 1 e n=325 nello studio 2), la variazione dai valori basali rispetto al trattamento con placebo (n=77 nello studio 1 e n=157 nello studio 2) ha dimostrato considerevoli miglioramenti dei 3 endpoint co-primari rispetto al placebo in entrambi gli studi, ovvero un aumento della percentuale di cellule superficiali ( $p<0,0001$ ), una riduzione della percentuale di cellule parabasali ( $p<0,0001$ ) e una diminuzione del pH vaginale ( $p<0,0001$ ).

##### Sintomi (misurazioni soggettive)

Il sintomo più fastidioso, la dispareunia (endpoint co-primario), era valutato al basale e a 12 settimane con la seguente classificazione della severità: nessuno=0, lieve=1, moderato=2, severo=3. La tabella 2 mostra la variazione media della classificazione della severità del sintomo più fastidioso, la dispareunia, dopo 12 settimane in associazione con verifiche statistiche della differenza rispetto al placebo nello studio 1 (ERC-231) e nello studio 2 (ERC-238).

**Tabella 2. Analisi dell'efficacia primaria. Variazione rispetto ai valori di base alla settimana 12 del sintomo più fastidioso, la dispareunia (popolazione ITT; LOCF)**

Studio	Dispareunia		
	Intrarosa 6,5 mg	Placebo	Valore p
Studio 1	-1,27	-0,87	0,0132
Studio 2	-1,42	-1,06	0,0002

La tabella 3 mostra la percentuale di donne che hanno segnalato una variazione rispetto ai valori di base del sintomo più fastidioso, la dispareunia, alla settimana 12. "Miglioramento" è stato definito come la riduzione del punteggio della severità pari o superiore a 1. "Sollievo" è stato definito come la

presenza di nessun sintomo o solo di sintomi lievi alla settimana 12. “Miglioramento sostanziale” è stato limitato alle pazienti che presentavano un sintomo più fastidioso moderato o severo al basale che era variato da severo a lieve o da severo o moderato a nessuno.

**Tabella 3. Percentuale di pazienti con miglioramento, sollievo o miglioramento sostanziale del sintomo più fastidioso, la dispareunia, dopo 12 settimane con Intrarosa rispetto al placebo (ITT, LOCF)**

	Miglioramento		Sollievo		Miglioramento sostanziale	
	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo
<b>Studio 1</b> (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 %
<b>Studio 2</b> (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 %

#### Sicurezza clinica

Oltre ai due principali studi clinici di fase III di 12 settimane, i dati sulla sicurezza di Intrarosa sono stati ottenuti anche da uno studio di sicurezza non comparativo in aperto della durata di un anno.

Sono stati segnalati casi di cancro della mammella e delle ovaie in donne trattate con 6,5 mg di prasterone per 52 settimane (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati segnalati casi di Pap test anomali come ASCUS oLSIL con frequenza comune in donne trattate con Intrarosa per 52 settimane (vedere paragrafo 4.4).

#### Sicurezza endometriale

Sulle 389 biopsie endometriali valutabili al termine dello studio realizzate dopo 52 settimane di trattamento con Intrarosa, non sono state segnalate anomalie istopatologiche nelle biopsie.

#### Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea dei medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con Intrarosa in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

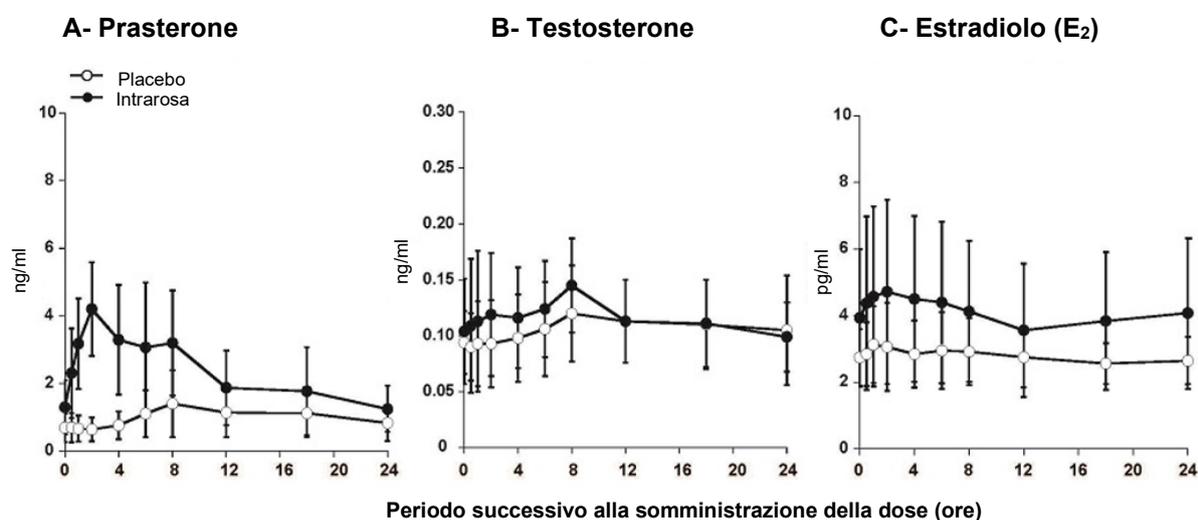
Il prasterone somministrato per via vaginale è un precursore inattivo che penetra nelle cellule vaginali e viene trasformato intracellularmente in piccole quantità specifiche per cellula di estrogeni e di androgeni, a seconda del livello di enzimi espressi in ciascun tipo di cellula. Gli effetti benefici sui sintomi e sui segni di atrofia vulvo-vaginale sono esercitati attraverso l’attivazione dei recettori vaginali di estrogeni e androgeni.

In uno studio condotto su donne in postmenopausa, la somministrazione dell’ovulo Intrarosa una volta al giorno per 7 giorni ha comportato una  $C_{max}$  di prasterone media e l’area sotto la curva da 0 a 24 ore ( $AUC_{0-24}$ ) al 7° giorno rispettivamente di 4,4 ng/mL e 56,2 ng h/mL, considerevolmente più elevate di quelle del gruppo trattato con placebo (tabella 4; figura 1). Anche la  $C_{max}$  e l’ $AUC_{0-24}$  dei metaboliti testosterone ed estradiolo erano leggermente più elevate nelle donne trattate con l’ovulo Intrarosa rispetto a quelle che hanno ricevuto il placebo, ma sono rimaste tutte entro i valori normali delle donne in postmenopausa (< 10 pg estradiolo/mL; < 0.26 ng testosterone/mL), misurati con dosaggi basati sulla spettrometria di massa convalidati sia per i campioni dello studio sia per i valori di riferimento.

**Tabella 4. C<sub>max</sub> e AUC<sub>0-24</sub> di prasterone, testosterone ed estradiolo al 7° giorno successivo alla somministrazione quotidiana di placebo o di Intrarosa (media ± S.D.)**

		Placebo (N=9)	Intrarosa (N=10)
<b>Prasterone</b>	C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,60 (±0,95)	4,42 (±1,49)
	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	24,82 (±14,31)	56,17 (±28,27)
<b>Testosterone</b>	C <sub>max</sub> (ng/mL)	0,12 (±0,04) <sup>1</sup>	0,15 (±0,05)
	AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	2,58 (±0,94) <sup>1</sup>	2,79 (±0,94)
<b>Estradiolo</b>	C <sub>max</sub> (pg/mL)	3,33 (±1,31)	5,04 (±2,68)
	AUC <sub>0-24</sub> (pg·h/mL)	66,49 (±20,70)	96,93 (±52,06)

<sup>1</sup>: N=8



**Figura 1. Concentrazioni sieriche di prasterone (A), testosterone (B) ed estradiolo (C) misurate in un periodo di 24 ore al 7° giorno successivo alla somministrazione quotidiana di placebo o di Intrarosa (media ± S.D.)**

### Distribuzione

La distribuzione di prasterone (esogeno) intravaginale è principalmente locale, ma è stato osservato un certo aumento nell'esposizione sistemica, specialmente per i metaboliti, ma entro i valori normali.

### Biotrasformazione

Il prasterone esogeno è metabolizzato allo stesso modo del prasterone endogeno. Il metabolismo sistemico non è stato studiato in questa modalità di applicazione.

### Eliminazione

L'eliminazione sistemica non è stata studiata per questa modalità di applicazione.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Il prasterone non si è dimostrato mutageno o clastogeno in una batteria standard di studi *in vitro* e *in vivo*.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità e di tossicità riproduttiva e dello sviluppo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Gliceridi semisintetici solidi (adepts solidus)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

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

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C

Non congelare

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

Blister composto da uno strato esterno in PVC e uno strato interno in LDPE.

Applicatore realizzato in LDPE e per l'1 % di colorante (biossido di titanio).

28 ovuli confezionati in una scatola con 6 applicatori.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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**

Endoceutics S.A.  
Rue Belliard 40  
1040 Bruxelles  
Belgio

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

EU/1/17/1255/001

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

Data della prima autorizzazione: 08 gennaio 2018

Data del rinnovo più recente: 15 settembre 2022

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

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Basic Pharma Manufacturing B.V.  
Burgemeester Lemmensstraat 352  
6163 JT Geleen  
PAESI BASSI

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA DI CARTONE ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Intrarosa 6,5 mg ovuli  
prasterone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni ovulo contiene 6,5 mg di prasterone.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Gliceridi semisintetici solidi (adeps solidus)

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Ovulo

28 ovuli e 6 applicatori

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso vaginale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Endoceutics S.A.  
Rue Belliard 40  
1040 Bruxelles  
Belgio

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

EU/1/17/1255/001

**13. NUMERO DI LOTTO, <CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Intrarosa

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**BLISTER**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Intrarosa 6,5 mg ovuli  
prasterone

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Endoceutics

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO, <CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lot

**5. ALTRO**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **IMBALLAGGIO INTERNO**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Intrarosa 6,5 mg ovuli  
prasterone

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni ovulo contiene 6,5 mg di prasterone.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Gliceridi semisintetici solidi (adepts solidus)

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Ovulo  
28 ovuli

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso vaginale

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Endoceutics S.A.  
Rue Belliard 40  
1040 Bruxelles  
Belgio

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

EU/1/17/1255/001

**13. NUMERO DI LOTTO, <CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Intrarosa 6,5 mg ovuli prasterone

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Intrarosa e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Intrarosa
3. Come usare Intrarosa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Intrarosa
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Intrarosa e a cosa serve

Intrarosa contiene il principio attivo prasterone.

##### A cosa serve Intrarosa

Intrarosa è usato per trattare le donne in postmenopausa che presentano sintomi di atrofia vulvo-vaginale da moderati a gravi. È usato per alleviare i sintomi della menopausa nella vagina, come secchezza o irritazione, causati dalla riduzione dei livelli di estrogeno nell'organismo. Si tratta di un fenomeno naturale dopo la menopausa.

##### Come agisce Intrarosa

Prasterone corregge i sintomi e i segni dell'atrofia vulvo-vaginale sostituendo gli estrogeni che sono prodotti normalmente dalle ovaie nelle donne prima della menopausa. Viene inserito in vagina, in modo tale che sia rilasciato dove è necessario. Ciò può alleviare il fastidio vaginale.

#### 2. Cosa deve sapere prima di usare Intrarosa

L'uso della terapia ormonale sostitutiva (TOS) comporta rischi che devono essere considerati nel decidere se iniziare o continuare il trattamento.

L'esperienza del trattamento in donne in menopausa precoce (dovuta a insufficienza ovarica o a intervento chirurgico) è limitata. In caso di menopausa precoce, i rischi del trattamento con TOS possono essere diversi. Consulti il medico.

Prima di iniziare (o riprendere) la TOS, il medico le chiederà informazioni sulla sua storia clinica personale e familiare. Il medico può decidere di procedere a una visita clinica, che può includere un esame del seno e/o un esame interno, se necessario.

Una volta iniziato il trattamento con Intrarosa, consulti il medico per controlli periodici (almeno ogni 6 mesi). Durante questi controlli discuta con il medico i benefici e i rischi della continuazione del trattamento con Intrarosa.

Si sottoponga a uno screening periodico del seno, secondo le raccomandazioni del medico.

### **Non usi Intrarosa**

se rientra in uno dei casi sotto elencati. Se non è sicura di uno dei punti descritti di seguito, ne parli con il medico prima di iniziare il trattamento con Intrarosa.

- Se ha o ha avuto in passato, o se si sospetta che lei abbia **un cancro al seno**.
- Se ha o si sospetta che lei abbia **un cancro sensibile agli estrogeni**, come il cancro del rivestimento dell'utero (endometrio).
- Se ha **sanguinamento vaginale inspiegabile**.
- Se presenta **un eccessivo ispessimento del rivestimento dell'utero** (iperplasia endometriale) non trattato.
- Se ha o ha avuto in passato un coagulo di sangue in una vena (trombosi), ad esempio nelle gambe (trombosi venosa profonda) o nei polmoni (embolia polmonare).
- Se ha un disturbo della coagulazione del sangue (come carenza di proteina C, proteina S o antitrombina).
- Se ha o ha avuto di recente una malattia causata da coaguli di sangue nelle arterie, come infarto cardiaco, ictus o angina.
- Se ha o ha avuto in passato una **malattia del fegato** e i test di funzionalità del fegato non sono tornati nella norma.
- Se ha un raro problema del sangue chiamato "porfiria", che viene trasmesso per via ereditaria.
- Se è **allergica al prasterone** o a uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 "Contenuto della confezione e altre informazioni").

Se una qualsiasi delle condizioni sopra citate compare per la prima volta durante l'uso di Intrarosa, smetta subito di utilizzarlo e consulti immediatamente il medico.

### **Avvertenze e precauzioni**

#### **Quando prestare particolare attenzione con Intrarosa**

Riferisca al medico se ha mai avuto uno dei seguenti problemi prima dell'inizio del trattamento dato che possono ripresentarsi o aggravarsi durante il trattamento con Intrarosa. In caso affermativo, consulti il medico più spesso per effettuare controlli:

- fibromi all'interno dell'utero;
- crescita al di fuori dell'utero del rivestimento dell'utero (endometriosi) o precedenti di ispessimento eccessivo del rivestimento dell'utero (iperplasia endometriale);
- aumento del rischio di sviluppare coaguli di sangue [vedere "Coaguli di sangue in una vena (trombosi)"];
- aumento del rischio di sviluppare un cancro sensibile agli estrogeni (come l'aver madre, sorella o nonna che hanno avuto un cancro al seno);
- ipertensione;
- un disturbo del fegato, come un tumore benigno del fegato;
- diabete;
- calcoli biliari;
- emicrania o mal di testa (intenso);
- una malattia del sistema immunitario che colpisce diversi organi (lupus eritematoso sistemico, LES);
- epilessia;
- asma;
- una malattia che colpisce il timpano e l'udito (otosclerosi);
- livello molto alto di grassi nel sangue (trigliceridi);
- ritenzione di liquidi dovuta a problemi al cuore o ai reni.

### **Interrompa il trattamento con Intrarosa e consulti immediatamente il medico**

se ha una delle seguenti condizioni durante il trattamento con la TOS:

- una qualsiasi delle condizioni citate nel paragrafo “Non usi Intrarosa”;
- ingiallimento della pelle o del bianco degli occhi (ittero). Questi possono essere segni di malattia del fegato;
- se inizia una gravidanza;
- un forte aumento della pressione arteriosa (i sintomi potrebbero essere mal di testa, stanchezza, capogiri);
- mal di testa simili a emicranie che compaiono per la prima volta;
- sintomi della formazione di un coagulo di sangue, come:
  - gonfiore doloroso e rossore delle gambe;
  - dolore improvviso al torace;
  - difficoltà di respirazione.

Per maggiori informazioni, vedere il paragrafo “Coaguli di sangue in una vena (trombosi)”.

**NB:** Intrarosa non è un anticoncezionale. Se sono trascorsi meno di 12 mesi dall’ultima mestruazione o se non ha ancora compiuto 50 anni, potrebbe avere bisogno di ricorrere a un metodo anticoncezionale per evitare una gravidanza. Chieda consiglio al medico.

### **TOS e cancro**

Intrarosa non è stato studiato nelle donne con anamnesi di cancro in atto o pregresso.

### **Ispezzimento eccessivo del rivestimento dell’utero (iperplasia endometriale) e cancro del rivestimento dell’utero (cancro dell’endometrio)**

Il trattamento con la TOS a base di soli estrogeni per un lungo periodo può aumentare il rischio di sviluppare il cancro del rivestimento dell’utero (l’endometrio). Intrarosa non stimola l’endometrio come dimostrato dall’atrofia del rivestimento dell’utero in tutte le donne trattate con Intrarosa per un anno durante lo studio clinico.

Non è certo se sussista un rischio posto dall’uso di Intrarosa per lunghi periodi (più di un anno). Tuttavia, Intrarosa ha dimostrato di avere un bassissimo assorbimento nel sangue, pertanto l’aggiunta di un progestinico non è necessaria.

La comparsa di sanguinamento o di perdite di sangue scuro non rappresenta in genere motivo di preoccupazione; tuttavia dovrà prendere un appuntamento con il medico. Potrebbe essere segno di un ispessimento dell’endometrio.

I rischi seguenti valgono per i medicinali della TOS che circolano nel sangue. Tuttavia, Intrarosa è indicato per il trattamento locale in vagina e l’assorbimento nel sangue è bassissimo. È meno probabile che le condizioni indicate sotto peggiorino o si ripresentino durante il trattamento con Intrarosa, tuttavia contatti il medico in caso di dubbi.

### **Cancro della mammella**

Le prove suggeriscono che l’assunzione di TOS a base di estro-progestinici combinati ed eventualmente anche a base di soli estrogeni aumenta il rischio di cancro al seno. Il rischio supplementare dipende dalla durata di assunzione della TOS. Il rischio supplementare diventa evidente nel giro di alcuni anni. Tuttavia, ritorna ai livelli normali entro alcuni anni (al massimo 5) dall’interruzione del trattamento.

### **Esegua un controllo regolare del seno. Consulti il medico se nota cambiamenti, quali:**

- pelle a buccia d’arancia;
- cambiamenti nel capezzolo;
- noduli visibili o palpabili.

Inoltre, si consiglia di partecipare ai programmi di screening mammografico quando le vengono proposti.

### **Cancro delle ovaie**

Il cancro delle ovaie è raro, molto più raro del cancro della mammella. L'uso della TOS a base di soli estrogeni è stato associato a un lieve aumento del rischio di cancro delle ovaie.

Il rischio di cancro delle ovaie varia in base all'età. Ad esempio, nelle donne di età compresa tra 50 e 54 anni che non seguono la TOS, circa 2 donne su 2000 riceveranno una diagnosi di cancro delle ovaie nell'arco di 5 anni. Per le donne che stanno seguendo la TOS da 5 anni, ci saranno circa 3 casi su 2000 donne trattate (ossia, circa 1 caso in più).

Sono stati segnalati casi di cancro delle ovaie e della mammella in donne trattate con 6,5 mg di prasterone per 52 settimane.

### **Effetto della TOS sul cuore e sulla circolazione**

Intrarosa non è stato studiato in donne con storia di malattie tromboemboliche, ipertensione non controllata o malattie cardiache.

### **Coaguli di sangue in una vena (trombosi)**

Il rischio di formazione di coaguli di sangue nelle vene è da 1,3 a 3 volte più alto nelle donne che seguono la TOS rispetto a quelle che non ne fanno uso, soprattutto durante il primo anno di trattamento.

I coaguli di sangue possono essere gravi e, se uno di essi si sposta verso i polmoni, può causare dolore al torace, affanno, svenimento o anche la morte.

Esiste una maggiore probabilità di sviluppare un coagulo di sangue nelle vene con l'avanzare dell'età e nel caso di una qualsiasi delle condizioni seguenti. Informi il medico se rientra in una di queste situazioni:

- se non può camminare per lungo tempo a seguito di intervento chirurgico maggiore, infortunio o malattia (vedere anche il paragrafo 3 “Se deve sottoporsi a intervento chirurgico”);
- è gravemente sovrappeso (Indice di Massa Corporea superiore a 30 kg/m<sup>2</sup>);
- se ha un problema di coagulazione del sangue che necessita di trattamento a lungo termine con un medicinale utilizzato per prevenire la formazione di coaguli di sangue;
- se uno dei suoi parenti stretti ha avuto in passato un coagulo di sangue nella gamba, nel polmone o in un altro organo;
- se ha il lupus eritematoso sistemico (LES);
- se ha il cancro.

Per i segni di un coagulo di sangue, vedere “Interrompa il trattamento con Intrarosa e consulti immediatamente il medico”.

Negli studi clinici, non è stata osservata trombosi venosa profonda con l'uso di prasterone intravaginale, mentre è stato osservato un caso di embolia polmonare corrispondente ad un'incidenza inferiore con Intrarosa rispetto al gruppo di pazienti in cui è stato somministrato placebo (una sostanza senza effetti farmacologici).

### *Confronto*

Osservando le donne intorno ai 50 anni che non sono in trattamento con la TOS, nell'arco di 5 anni si prevede, in media, che da 4 a 7 donne su 1000 sviluppino un coagulo di sangue in una vena.

### **Malattia cardiaca (infarto cardiaco)/ipertensione**

Nelle donne che seguono la terapia a base di soli estrogeni non si osserva un aumento del rischio di sviluppare una malattia a carico del cuore.

### **Ictus**

Il rischio di avere un ictus è di circa 1,5 volte più elevato in chi è in trattamento con la TOS rispetto a chi non ne fa uso. Il numero di casi di ictus in più dovuti all'uso della TOS aumenta con l'età.

Nessun caso di ictus è stato osservato con Intrarosa durante gli studi clinici.

### *Confronto*

Osservando le donne intorno ai 50 anni che non sono in trattamento con la TOS, si prevede, in media, che 8 donne su 1000 avranno un ictus nell'arco di 5 anni. Tra le donne intorno ai 50 anni che seguono la TOS, vi saranno 11 casi su 1000 utilizzatrici nell'arco di 5 anni (ossia 3 casi in più).

### **Altre condizioni cliniche**

- La TOS non previene la perdita di memoria. Vi sono alcune prove di un maggiore rischio di perdita della memoria nelle donne che iniziano la TOS dopo i 65 anni di età. Chieda consiglio al medico.
- Potrebbe avere perdite vaginali causate dallo scioglimento della "base grassa solida" che si aggiunge all'aumento delle secrezioni vaginali dovute al trattamento. Se si verificano perdite vaginali, non è necessario interrompere Intrarosa.
- Intrarosa può indebolire i preservativi, diaframmi o cappucci cervicali in lattice.
- Se ha un'infezione vaginale deve ricevere una terapia antibiotica prima di iniziare il trattamento con Intrarosa.

### **Bambini e adolescenti**

Intrarosa è indicato solo nelle donne adulte.

### **Altri medicinali e Intrarosa**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non sono disponibili dati di efficacia e di sicurezza nelle donne con trattamento in atto con terapia ormonale, quali androgeni, TOS (a base di soli estrogeni o di estro-progestinici).

L'uso di Intrarosa in associazione con la TOS (trattamento a base di estrogeni o di estro-progestinici combinati o di androgeni) o estrogeni per uso vaginale non è raccomandato.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

#### Gravidanza e allattamento

Intrarosa è destinato esclusivamente all'uso nelle donne in post-menopausa. Se rimane incinta, interrompa il trattamento con Intrarosa e consulti il medico.

#### Fertilità

Intrarosa non è indicato per le donne potenzialmente fertili. Non è ancora noto se questo medicinale influisca sulla fertilità.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Intrarosa non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **3. Come usare Intrarosa**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico prescriverà la dose più bassa per il trattamento del sintomo per il più breve tempo necessario. Parli con il medico se ritiene che questa dose sia troppo forte o non abbastanza forte.

### Quale dose utilizzare

Applicare un ovulo una volta al giorno, al momento di coricarsi.

### Modo d'uso

Inserire l'ovulo nella vagina con il dito o con un applicatore fornito nella confezione.

Leggere attentamente le istruzioni sull'uso di Intrarosa riportate alla fine del foglio illustrativo prima di utilizzare questo medicinale.

### Durata del trattamento

Dopo la fase iniziale, consultare il medico almeno ogni 6 mesi per verificare la necessità di continuare a utilizzare Intrarosa.

### **Se usa più Intrarosa di quanto deve**

Si raccomanda una lavanda vaginale.

### **Se dimentica di usare Intrarosa**

Se dimentica di inserire un ovulo, lo applichi non appena se ne ricorda. Tuttavia, se mancano meno di 8 ore all'assunzione della dose successiva, non prenda la dose dimenticata.

Non usi due ovuli per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se deve sottoporsi a intervento chirurgico**

In caso di intervento chirurgico, riferisca al medico che assume Intrarosa. Potrebbe essere necessario interrompere l'assunzione di Intrarosa da 4 a 6 settimane prima dell'intervento per ridurre il rischio di coaguli di sangue (vedere paragrafo 2 "Coaguli di sangue in una vena (trombosi)"). Chieda al medico quando può iniziare a utilizzare di nuovo Intrarosa.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti disturbi sono segnalati più spesso in donne in trattamento con la TOS sottoforma di farmaci che circolano nel sangue, rispetto a donne che non usano la TOS. Questi rischi sono inferiori per i trattamenti con estrogeni somministrati per via vaginale:

- cancro della mammella;
- cancro delle ovaie;
- coaguli di sangue nelle vene delle gambe o dei polmoni (tromboembolia venosa);
- ictus;
- probabile perdita di memoria se la TOS viene iniziata a un'età superiore ai 65 anni.

Per maggiori informazioni su questi effetti indesiderati, vedere il paragrafo 2.

L'effetto indesiderato segnalato più di frequente negli studi clinici è costituito da perdite vaginali. È probabile che dipendano dallo scioglimento della "base grassa solida" associato a un previsto aumento delle secrezioni vaginali dovuto al trattamento. Le perdite vaginali non richiedono l'interruzione di Intrarosa.

Sono stati segnalati anche i seguenti effetti indesiderati:

- con frequenza comune (può riguardare fino a 1 persona su 10): Pap test anomalo (soprattutto ASCUS o LGSIL), fluttuazioni del peso (aumento o diminuzione);
- con frequenza non comune (può riguardare fino a 1 persona su 100): polipo cervicale o uterino benigno, noduli al seno benigni.

Durante gli studi clinici sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati con TOS contenente estrogeni, ma non con Intrarosa:

- malattia della cistifellea;
- vari disturbi della pelle;
  - alterazione del colore della pelle, in particolare del viso o del collo, nota come “macchie della gravidanza” (cloasma);
  - noduli rossastri dolorosi sulla pelle (eritema nodoso);
  - eruzione cutanea con arrossamento o piaghe a forma di bersaglio (eritema multiforme).

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Intrarosa**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola dopo Scad e sul blister dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Non congelare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Intrarosa**

- Il principio attivo è prasterone. Ogni ovulo contiene 6,5 mg di prasterone.
- L'unico altro ingrediente è il grasso solido Gliceridi semisintetici solidi (adepts solidus).

### **Descrizione dell'aspetto di Intrarosa e contenuto della confezione**

Intrarosa è un ovulo di colore bianco/biancastro, di forma ogivale, con dimensione approssimativa di 28 mm di lunghezza e 9 mm di diametro all'estremità più larga.

L'applicatore è realizzato in LDPE e per l'1 % di colorante (biossido di titanio).

È disponibile in blister da 28 ovuli con 6 applicatori.

## **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Endoceutics S.A.  
Rue Belliard 40  
1040 Bruxelles  
Belgio

## **Produttore**

Basic Pharma Manufacturing B.V.  
Burgemeester Lemmensstraat 352  
6163 JT Geleen  
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

### **België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg, Nederland**

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

### **Deutschland, Österreich**

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

### **Italia**

Theramex Italy S.r.l.  
Tel: + 39 02 81480024  
[INTRAROSA.Enquiries@theramex.com](mailto:INTRAROSA.Enquiries@theramex.com)

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **United Kingdom (Northern Ireland), Ireland, Malta**

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

**Danmark, Ísland, Norge, Suomi/Finland, Sverige**

Avia Pharma AB

Sverige/Svíþjóð/Ruost

Tlf/Sími/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/Тел./Τηλ: + 353 (0) 15138855

[INTRAROSA.Enquiries@theramex.com](mailto:INTRAROSA.Enquiries@theramex.com)

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .**

#### **Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

## Istruzioni per l'uso di Intrarosa

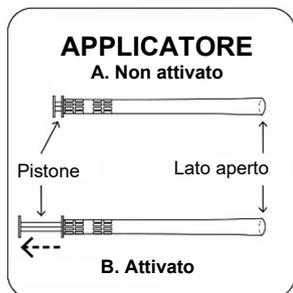
### Come applicare Intrarosa

- Inserire un ovulo di prasterone nella vagina una volta al giorno, al momento di coricarsi, con un applicatore o con il dito.

### Prima di iniziare

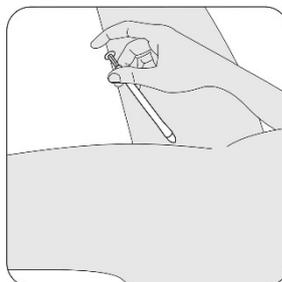
- Svuotare la vescica e lavarsi le mani prima di toccare l'ovulo e l'applicatore.
- Estrarre un ovulo dalla striscia di 7 ovuli.

### A. Se si usa l'applicatore



#### PUNTO 1

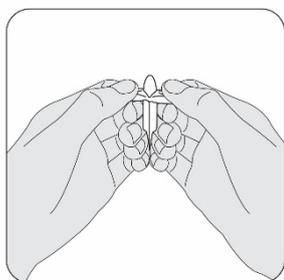
- 1A. Prendere 1 applicatore dalla confezione.
- 1B. Tirare indietro il pistone fino al suo arresto per attivare l'applicatore. L'applicatore deve essere attivato prima dell'uso. Poggiare l'applicatore su una superficie pulita.



#### PUNTO 5

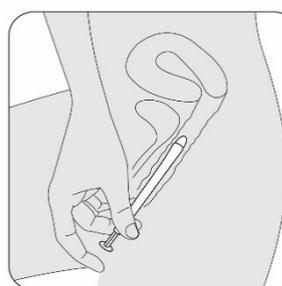
- Scegliere la posizione più comoda per l'inserimento dell'ovulo.

5a. Posizione sdraiata

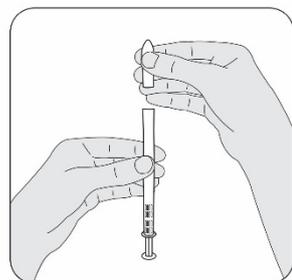


#### PUNTO 2

- Separare delicatamente le linguette di plastica che avvolgono l'ovulo tenendo fermo l'ovulo tra le dita.
- Estrarre con cautela l'ovulo dall'alveolo di plastica.
- Se un ovulo cade su una superficie non pulita, sostituirlo con un altro.

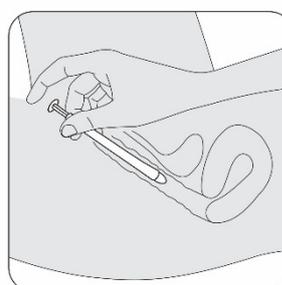


5b. Posizione in piedi



#### PUNTO 3

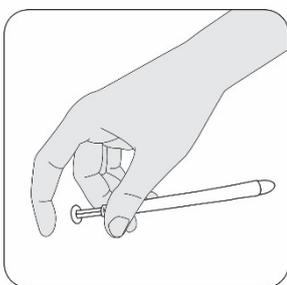
- Posizionare l'estremità piatta dell'ovulo nel lato aperto dell'applicatore attivato, come illustrato nella figura. Ora è possibile inserire l'ovulo nella vagina.



#### PUNTO 6

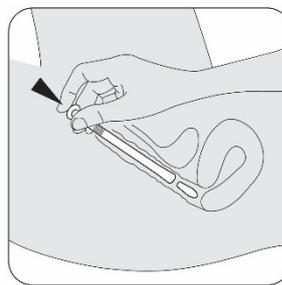
- Spingere delicatamente l'estremità dell'applicatore con l'ovulo nella vagina il più profondamente possibile.

**Non forzare.**



#### PUNTO 4

- Tenere l'applicatore tra il pollice e il dito medio.
- Lasciare il dito indice libero per premere il pistone dell'applicatore dopo aver inserito l'applicatore nella vagina.



#### PUNTO 7

- Premere il pistone dell'applicatore con il dito indice per rilasciare l'ovulo.
- Rimuovere l'applicatore. Lavarlo o gettarlo via dopo averlo usato per una settimana (sono forniti due applicatori supplementari).
- Per lavare l'applicatore:
  - Smontarlo in pezzi;
  - Risciacquare i 2 pezzi per 30 secondi sotto acqua corrente;
  - Pulire con un tovagliolo di carta e rimontare.Tenerlo in un posto pulito.

---

**B. Se si usa il dito**

Seguire le istruzioni descritte al punto 2, dopodiché inserire l'ovulo nella vagina con il dito il più profondamente possibile. **Non forzare.**

---

**ALLEGATO IV**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVAZIONI PER LA VARIAZIONE DEI TERMINI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **Conclusioni scientifiche**

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) per la relazione finale dello studio PASS imposto non interventistico per il/i medicinale/i sopra menzionato/i, le conclusioni scientifiche del Comitato dei medicinali per uso umano (*Committee for Human Medicinal Products, CHMP*) sono le seguenti:

Intrarosa (prasterone) è stato rimosso dall'elenco di monitoraggio aggiuntivo poiché è stata soddisfatta la condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio. Ciò si riferisce al PASS non interventistico - Drug Utilization Study (DUS) per descrivere le caratteristiche al basale, i modelli di utilizzo delle donne in postmenopausa dell'UE che iniziano il trattamento con Intrarosa e per valutare se i prescrittori dell'UE rispettano le controindicazioni indicate nell'RCP dell'UE.

Pertanto, dal riassunto delle caratteristiche del prodotto e dal foglio illustrativo viene rimossa la dicitura che questo medicinale è soggetto a monitoraggio aggiuntivo e che ciò consentirà una rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza, preceduta da un triangolo nero equilatero rovesciato.

Inoltre, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha colto l'occasione per introdurre una modifica all'elenco dei rappresentanti locali.

Il CHMP concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

## **Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Sulla base delle conclusioni scientifiche relative ai risultati dello studio sui medicinali sopra menzionati, il CHMP ritiene che il rapporto rischi/benefici di tali medicinali sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul prodotto.

Il CHMP è del parere che i termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale sopra menzionato debbano essere modificati.