

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Intrinsa 300 microgrammi/24 ore cerotto transdermico

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascun cerotto di 28 cm² contiene 8,4 mg di testosterone e rilascia 300 microgrammi di testosterone in 24 ore.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Cerotto transdermico.

Cerotto transdermico a matrice sottile, trasparente, di forma ovale, composto da tre strati: una pellicola di rivestimento trasparente, una matrice adesiva contenente il farmaco e una pellicola protettiva da rimuovere prima dell'applicazione. Sulla superficie di ciascun cerotto è stampata la scritta PG T001.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Intrinsa è indicato per il trattamento del disturbo da desiderio sessuale ipoattivo (*Hypoactive Sexual Desire Disorder, HSDD*) nelle donne sottoposte a ovariectomia e isterectomia bilaterali (menopausa chirurgica) che ricevono una terapia estrogenica concomitante.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La dose giornaliera raccomandata di testosterone è di 300 microgrammi. La dose viene raggiunta con l'applicazione del cerotto due volte la settimana, su base continuativa. Il cerotto deve essere sostituito ogni 3-4 giorni con un nuovo cerotto. Il sito di applicazione deve variare; lo stesso sito può essere riutilizzato dopo un intervallo di almeno 7 giorni. Applicare un solo cerotto alla volta.

La parte adesiva del cerotto deve essere applicata sulla cute pulita e asciutta della parte inferiore dell'addome, al di sotto del punto vita. Il cerotto non deve essere applicato sul seno o su altre aree del corpo. Si raccomanda di scegliere un'area cutanea con poche pieghe e non coperta da indumenti stretti. Il sito di applicazione non deve essere oleoso, lesionato o irritato. Per non compromettere l'adesività di Intrinsa, non devono essere applicate creme, lozioni o prodotti in polvere sull'area prevista per l'applicazione del cerotto.

Il cerotto deve essere applicato immediatamente dopo l'apertura della bustina, rimuovendo entrambe le parti della pellicola protettiva. Premere con decisione sul cerotto per circa 10 secondi e assicurarsi che sia bene a contatto con la cute, soprattutto in corrispondenza degli angoli. Se una parte del cerotto si dovesse sollevare, premere sulla parte interessata. Se il cerotto si dovesse distaccare prima della sostituzione prevista, può essere nuovamente applicato. Se non fosse possibile riapplicare lo stesso cerotto, applicarne uno nuovo su un'altra area cutanea. In ogni caso, deve essere mantenuto lo stesso regime di trattamento. Il cerotto è progettato in modo tale da rimanere al suo posto durante la doccia, il bagno, il nuoto o l'attività fisica.

Terapia estrogenica concomitante

L'uso appropriato della terapia estrogenica e delle restrizioni ad essa associate devono essere tenute in considerazione sia prima di iniziare il trattamento con Intrinsa, sia nel corso dei controlli di routine per una nuova valutazione del trattamento. L'uso regolare di Intrinsa è raccomandato soltanto nel periodo

in cui viene considerato appropriato l'uso concomitante di estrogeni (ovvero la minima dose efficace per il periodo più breve possibile).

Il trattamento con Intrinsa è sconsigliato nelle pazienti trattate con estrogeni coniugati equini (*Conjugated Equine Estrogen, CEE*), perché la sua efficacia non è stata dimostrata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Durata del trattamento

La risposta al trattamento con Intrinsa deve essere valutata entro 3-6 mesi dall'inizio, per stabilire se sia indicato proseguire con la terapia. La situazione delle pazienti che non abbiano tratto benefici significativi dal trattamento deve essere rivalutata e si deve considerare la possibilità di interrompere la terapia.

Dal momento che l'efficacia e la sicurezza di Intrinsa non sono state esaminate in studi di durata superiore ad 1 anno, si consiglia di rivalutare il trattamento ogni 6 mesi.

Bambini e adolescenti:

Non ci sono indicazioni relative all'uso di Intrinsa nei bambini e negli adolescenti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Carcinoma mammario accertato, sospetto o nell'anamnesi, o neoplasia estrogeno-dipendente accertata o sospetta, o qualunque altra condizione che renda controindicato l'uso degli estrogeni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Durante il trattamento, i medici devono controllare, a intervalli regolari, l'eventuale comparsa di effetti indesiderati di tipo androgenico (ad es. acne, alterazioni della crescita dei capelli o perdita dei capelli). Incoraggiare l'autovalutazione degli eventuali effetti indesiderati di tipo androgenico da parte delle pazienti. Alcuni segni di virilizzazione, quali l'abbassamento della voce, l'irsutismo o la clitoromegalia possono essere irreversibili e l'eventualità di un'interruzione del trattamento deve essere considerata. Negli studi clinici tali reazioni sono state reversibili nella maggior parte delle pazienti (vedere paragrafo 4.8).

L'ipersensibilità al cerotto nel sito di applicazione può provocare eritema cutaneo grave, edema locale e formazione di vescicole. In tal caso l'uso del cerotto deve essere interrotto.

La sicurezza di Intrinsa non è stata valutata in studi in doppio cieco, controllati con placebo, di durata superiore ad 1 anno. Esistono pochi dati relativi alla sicurezza a lungo termine, compresi gli effetti sul tessuto mammario, sul sistema cardiovascolare e sull'aumento della resistenza all'insulina.

I dati della letteratura relativi all'effetto del testosterone sul rischio di carcinoma mammario nella donna sono limitati, contraddittori e non hanno portato a risultati conclusivi. Gli effetti a lungo termine del trattamento con testosterone sulla mammella attualmente non sono noti; pertanto, è opportuno sottoporre le pazienti ad attento monitoraggio per quanto riguarda il carcinoma mammario, in accordo con i metodi di screening consolidati e con le esigenze delle singole pazienti.

Non sono stati condotti studi su pazienti con malattie cardiovascolari note. Le pazienti con fattori di rischio cardiovascolare, in particolare ipertensione, e quelle con malattie cardiovascolari note devono essere sottoposte ad attento monitoraggio, soprattutto per quanto riguarda le variazioni della pressione arteriosa e il peso.

Nelle pazienti diabetiche gli effetti metabolici del testosterone possono ridurre la quantità di glucosio nel sangue e quindi la necessità di insulina. Non sono stati condotti studi su pazienti con diabete mellito.

Esistono pochi dati relativi agli effetti del testosterone sull'endometrio. I dati disponibili per valutare gli effetti del testosterone sull'endometrio non sono sufficienti per trarre conclusioni né rassicurare riguardo all'incidenza del carcinoma endometriale.

L'edema (con o senza insufficienza cardiaca congestizia) può rappresentare una grave complicanza di alte dosi di testosterone o di altri steroidi anabolici nelle pazienti con preesistenti malattie cardiache, renali o epatiche. Tuttavia, non ci si attende la comparsa di edema con la bassa dose di testosterone rilasciata dal cerotto Intrinsa.

Intrinsa è indicato per le donne in menopausa chirurgica fino a 60 anni di età. Coerentemente con la prevalenza dell'HSDD esistono pochi dati sulle donne di età superiore a 60 anni.

Non sono state determinate l'efficacia e la sicurezza di Intrinsa 300 microgrammi nelle donne in menopausa naturale con HSDD e terapia estrogenica concomitante, con o senza progesterone. L'uso di Intrinsa 300 microgrammi non è consigliato nelle donne in menopausa naturale.

Benché Intrinsa sia indicato nei casi di concomitante terapia estrogenica, nel sottogruppo di pazienti trattate per via orale con estrogeni coniugati equini (*Conjugated Equine Estrogen, CEE*) non sono stati riscontrati miglioramenti significativi delle funzioni sessuali. Pertanto, Intrinsa non dovrebbe essere utilizzato nelle donne trattate con CEE (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Gli androgeni possono ridurre i livelli della globulina legante la tiroxina, con conseguente riduzione dei livelli totali di T4 nel siero e aumento dell'*uptake* di T3 e T4 su resina. Tuttavia, i livelli di ormone libero rimangono invariati, e non esistono evidenze cliniche di disfunzione tiroidea.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. In caso di somministrazione contemporanea del testosterone con anticoagulanti, l'effetto anticoagulante può essere potenziato. Le pazienti trattate con anticoagulanti per via orale devono essere sottoposte ad attento monitoraggio, soprattutto al momento di iniziare o interrompere la terapia con il testosterone.

4.6 Gravidanza e allattamento

Intrinsa non deve essere usato dalle gestanti, dalle donne che potrebbero andare incontro ad una gravidanza e da chi allatta.

Il testosterone può indurre effetti virilizzanti nei feti di sesso femminile se viene somministrato durante la gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

In caso di esposizione accidentale durante la gravidanza, l'uso di Intrinsa deve essere interrotto.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

La reazione avversa riferita con maggiore frequenza (molto comune $\geq 1/10$) è stata di reazioni nel sito di applicazione (30,4%). La maggior parte di tali reazioni avverse era rappresentata da eritema lieve e prurito, e non è stata motivo di interruzione del trattamento. Nessuna reazione avversa molto comune è stata osservata con incidenza maggiore nel gruppo trattato con Intrinsa rispetto al gruppo trattato con placebo.

Durante un'esposizione in doppio cieco, della durata di 6 mesi, le seguenti reazioni avverse sono state osservate con incidenza maggiore nel gruppo trattato con il farmaco (n=549) rispetto al gruppo trattato con placebo (n=545) e, a giudizio degli sperimentatori, sono state considerate possibilmente o probabilmente correlate al trattamento con Intrinsa.

MedDRA Classificazione sistemica organica	Comuni ≥ 1/100, < 1/10	Non comuni ≥ 1/1.000, < 1/100
Infezioni e infestazioni		Sinusite
Alterazioni del sangue e sistema linfatico		Anomalie della coagulazione
Alterazioni del sistema immunitario		Ipersensibilità
Alterazioni del metabolismo e della nutrizione		Aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Agitazione, ansietà
Alterazioni del sistema nervoso	Emicrania	Disturbi dell'attenzione, disgeusia, disturbi dell'equilibrio, iperestesia, parestesia orale, attacco ischemico transitorio
Disturbi oculari		Diplopia, occhi arrossati
Alterazioni cardiache		Palpitazioni
Alterazioni dell'apparato respiratorio, del torace e del mediastino	Abbassamento della voce	Congestione nasale, sensazione di costrizione alla gola
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale		Diarrea, secchezza del cavo orale, nausea
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne, alopecia, irsutismo	Eczema, aumento della sudorazione, rosacea
Alterazioni dell'apparato muscoloscheletrico e tessuto connettivo		Artrite
Disordini del sistema riproduttivo e della mammella	Dolore mammario	Cisti mammaria, congestione clitoridea, ipertrofia clitoridea, prurito genitale, sensazione di bruciore vaginale
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione		Anasarca, astenia, costrizione toracica, sensazione di fastidio al torace
Indagini diagnostiche	Aumento del peso corporeo	Alterazioni del fibrinogeno nel sangue, aumento della frequenza cardiaca, aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della bilirubina nel sangue, anomalie dei test di funzionalità epatica, aumento dei trigliceridi nel sangue

Dal 91% al 96% dei casi di acne, irsutismo, abbassamento della voce e alopecia sono stati considerati di lieve entità. Tali reazioni sono risultate reversibili nella maggior parte delle pazienti che hanno interrotto il trattamento a causa di esse. A causa di tali reazioni, si sono ritirate dallo studio nove pazienti del gruppo trattato con Intrinsa (1,6%) e 3 pazienti del gruppo trattato con placebo (0,6%). Tutti gli altri eventi avversi comuni sono scomparsi nella maggior parte delle pazienti.

4.9 Sovradosaggio

La via di somministrazione di Intrinsa rende improbabile un sovradosaggio. La rimozione del cerotto provoca una rapida riduzione dei livelli di testosterone nel siero (vedere paragrafo 5.2).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: androgeni, testosterone, codice ATC: G03BA03

Il testosterone, il principale androgeno circolante nella donna, è uno steroide naturale, secreto dalle ovaie e dalle ghiandole surrenali. Nelle donne prima della menopausa il tasso di produzione del testosterone varia da 100 a 400 microgrammi/24 ore, prodotto per metà dall'ovaio, come testosterone o come suo precursore. I livelli di androgeni nel siero si riducono con l'età. Nelle donne sottoposte a ovariectomia bilaterale, i livelli sierici di testosterone si riducono di circa il 50% entro pochi giorni dall'intervento.

Intrinsa è una terapia transdermica indicata per l'HSDD che migliora il desiderio sessuale riportando le concentrazioni di testosterone ai livelli del periodo premenopausale.

L'efficacia e la sicurezza di Intrinsa sono state valutate in due studi multicentrici, in doppio cieco, controllati con placebo, della durata di sei mesi, condotti su 562 (INTIMATE SM1) e 533 (INTIMATE SM2) donne sottoposte a ovariectomia e isterectomia (menopausa chirurgica), di età compresa tra 20 e 70 anni, con HSDD e terapia estrogenica concomitante. L'attività sessuale soddisfacente totale (obiettivo primario), il desiderio sessuale e il disagio associato al ridotto desiderio sessuale (obiettivi secondari) sono stati valutati con strumenti validati.

Nell'ambito dell'analisi combinata degli studi dopo 24 settimane, la differenza nella frequenza media degli episodi soddisfacenti totali tra Intrinsa e placebo è stata di 1,07 in 4 settimane.

Una percentuale significativamente maggiore di donne trattate con Intrinsa ha riferito un beneficio, considerato clinicamente significativo, riguardo ai tre obiettivi, rispetto alle donne trattate con placebo. Secondo i dati combinati di fase III, con l'esclusione delle pazienti che assumevano CEE orali, nelle quali non è stato riscontrato alcun miglioramento significativo della funzione sessuale, il 50,7% delle donne (n=274) trattate con Intrinsa e il 29,4% delle donne trattate con placebo (n=269) erano 'responder' per quanto riguarda l'attività sessuale soddisfacente totale (obiettivo primario): per 'responder' erano state predefinite le donne con un aumento > 1 della frequenza delle attività soddisfacenti durante 4 settimane.

Gli effetti di Intrinsa sono stati osservati 4 settimane dopo l'inizio della terapia (primo controllo) e in seguito, in occasione di tutti i controlli mensili stabiliti.

L'efficacia rispetto al placebo è risultata significativa in diversi sottogruppi di pazienti, che sono stati differenziati per le seguenti caratteristiche di base: età (fino a 65 anni in tutti i sottogruppi), peso corporeo (fino a 80 kg) e ovariectomia (effettuata in un periodo fino a 15 anni).

L'analisi dei sottogruppi indica che la via e il tipo di somministrazione concomitante di estrogeni (estradiolo transdermico, estrogeni coniugati equini (CEE) orali, estrogeni orali non-CEE) possono influire sulla risposta delle pazienti al trattamento. L'analisi delle pazienti 'responder' negli studi pilota di fase II e III ha dimostrato miglioramenti significativi in tutti e tre i principali obiettivi clinici rispetto al placebo nelle pazienti trattate contemporaneamente con estrogeni non CEE per via transdermica o orale. Al contrario, nel sottogruppo delle pazienti trattate con CEE orale non è stato riscontrato alcun miglioramento significativo dell'attività sessuale rispetto al placebo (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento:

Il testosterone rilasciato da Intrinsa viene trasportato attraverso la cute intatta tramite un processo di diffusione passiva, controllato principalmente dalla permeazione attraverso lo strato corneo. Intrinsa è concepito per il rilascio sistemico di 300 microgrammi/die. In seguito all'applicazione del cerotto sulla cute dell'addome, le concentrazioni massime di testosterone nel siero vengono raggiunte entro 24-36 ore, con un'ampia variabilità individuale. Le concentrazioni di testosterone nel siero raggiungono lo stadio stazionario con l'applicazione del secondo cerotto, seguendo un regime di "due cerotti a settimana". Intrinsa non ha influenzato le concentrazioni sieriche della globulina legante gli ormoni sessuali (*Sex Hormone Binding Globulin, SHBG*), degli estrogeni o degli ormoni surrenalici.

Concentrazioni sieriche di testosterone e SHBG in pazienti trattate con Intrinsa in studi clinici sull'efficacia e la sicurezza						
Ormone	Basale		Settimana 24		Settimana 52	
	N	Media (SEM)	N	Media (SEM)	N	Media (SEM)
Testosterone libero (pg/ml)	544	0,92 (0,03)	412	4,36 (0,16)	287	4,44 (0,31)
Testosterone totale (ng/dl)	547	17,6 (0,4)	413	79,7 (2,7)	288	74,8 (3,6)
DHT (ng/dl)	271	7,65 (0,34)	143	20,98 (0,98)	169	21,04 (0,97)
SHBG (nmol/l)	547	91,7 (2,5)	415	93,9 (2,8)	290	90,0 (3,6)

DHT = diidrotestosterone, SHBG = globulina legante gli ormoni sessuali
SEM = Errore standard della media

Distribuzione:

Nelle donne, il testosterone circolante è per la maggior parte legato nel siero all'SHBG (65-80%) e all'albumina (20-30%), e soltanto lo 0,5-2% circa costituisce la frazione libera. L'affinità di legame con l'SHBG sierica è relativamente alta, e si ritiene che la frazione legata all'SHBG non contribuisca all'attività biologica. Il legame con l'albumina ha un'affinità relativamente bassa ed è reversibile. La frazione legata all'albumina e la frazione non legata costituiscono il cosiddetto testosterone "biodisponibile". La quantità di SHBG e albumina nel siero e la concentrazione di testosterone totale determinano la distribuzione del testosterone libero e biodisponibile. La concentrazione sierica di SHBG è influenzata dalla via di somministrazione della concomitante terapia estrogenica.

Metabolismo:

Il testosterone viene metabolizzato principalmente nel fegato. Il testosterone viene trasformato in diversi 17-chetosteroidi e i successivi processi metabolici portano alla formazione di glucuronidi inattivi e altri coniugati. I metaboliti attivi del testosterone sono l'estradiolo e il diidrotestosterone (DHT). Il DHT ha un'affinità maggiore per l'SHBG rispetto al testosterone. Durante il trattamento con Intrinsa le concentrazioni del DHT aumentano parallelamente alle concentrazioni di testosterone. Non sono state riscontrate differenze significative, rispetto ai valori di base, nei livelli sierici di estradiolo ed estrone nelle pazienti trattate con Intrinsa per un periodo fino a 52 settimane.

Dopo la rimozione del cerotto Intrinsa, a seguito della breve emivita terminale esponenziale (approssimativamente 2 ore), le concentrazioni di testosterone nel siero ritornano in prossimità dei valori basali entro 12 ore. Non sono stati riscontrati indizi di accumulo del testosterone a seguito di un trattamento di 52 settimane.

Eliminazione:

Il testosterone viene escreto soprattutto nelle urine in forma di acidi glucuronici e solforici coniugati del testosterone e dei suoi metaboliti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi tossicologici sul testosterone sono stati riscontrati solo effetti riconducibili alle caratteristiche dell'ormone.

Il testosterone si è dimostrato non genotossico. Studi non clinici sulla correlazione tra il trattamento con testosterone e cancro indicano che dosi elevate possono favorire la crescita tumorale negli organi sessuali, nelle ghiandole mammarie e nel fegato in animali da laboratorio. Non è noto il significato di questi dati per l'uso di Intrinsa nelle pazienti.

Nei ratti, il testosterone ha un effetto virilizzante sui feti di sesso femminile, se viene somministrato alle femmine gravide per via sottocutanea a dosi di 0,5 o 1 mg/die (in forma di estere propionico) nella fase dell'organogenesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Strato di rivestimento:

Pellicola di rivestimento trasparente in polietilene, riportante una scritta in inchiostro brevettato contenente FCF giallo tramonto (E110), litolubina BK (E180) e ftalocianina di rame come pigmento blu.

Matrice autoadesiva contenente il farmaco:

Sorbitano oleato,
Copolimero acrilico adesivo contenente copolimero 2-etilesilacrilato-1-vinil-2-pirrolidone.

Pellicola protettiva da rimuovere:

Pellicola in poliestere rivestito di silicone.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Non refrigerare o congelare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ciascun cerotto è confezionato in bustina sigillata laminata. Il materiale della bustina è del tipo per alimenti ed è costituito da carta/polietilene/pellicola in alluminio/copolimero etilene-acido metacrilico (dall'esterno verso l'interno). Il copolimero etilene acido metacrilico (Surlyn®) consente il sigillamento a calore dei due strati di laminato che formano la bustina.

Confezioni da 2, 8 e 24 cerotti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il prodotto non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità ai requisiti di legge locali.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Procter & Gamble Pharmaceuticals UK Ltd.
Rusham Park Technical Centre
Whitehall Lane
Egham
Surrey
TW20 9NW
Regno Unito

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO