

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Intrinsa 300 microgrammes/24 heures dispositif transdermique

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque dispositif transdermique de 28 cm² contient 8,4 mg de testostérone et délivre 300 microgrammes de testostérone par 24 heures.

Pour tous les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispositif transdermique.

Dispositif transdermique de type matriciel, mince, transparent, ovale, constitué de trois couches : un film support translucide, une matrice adhésive contenant le médicament et une feuille protectrice amovible à retirer avant application. La mention PG T001 est imprimée à la surface de chaque dispositif transdermique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Intrinsa est indiqué en association à une estrogénothérapie, dans le traitement de la baisse de désir sexuel chez des femmes qui ont subi une ovariectomie bilatérale et une hystérectomie (ménopause induite chirurgicalement).

4.2 Posologie et mode d'administration

La dose journalière recommandée de testostérone est de 300 microgrammes. Cette dose est obtenue en appliquant le dispositif transdermique deux fois par semaine sans interruption. Remplacer le dispositif transdermique tous les 3 à 4 jours. Assurer une rotation des sites d'application en respectant un intervalle d'au moins 7 jours entre deux applications au même endroit. N'utiliser qu'un seul dispositif transdermique à la fois.

Appliquer la face adhésive du dispositif transdermique sur une zone de peau propre et sèche, sur la partie inférieure de l'abdomen, sous la taille. Ne pas appliquer les dispositifs transdermiques sur les seins ni sur d'autres parties du corps. Il est recommandé de choisir une zone de peau avec peu de plis et qui ne soit pas couverte par des vêtements serrés. Le site d'application ne doit pas être gras, lésé ou irrité. Pour éviter d'interférer avec les propriétés adhésives d'Intrinsa, ne pas appliquer de crèmes, lotions ou poudre sur la peau au niveau du site d'application du dispositif transdermique.

Appliquer le dispositif transdermique immédiatement après l'ouverture du sachet-dose et le retrait des deux parties de la feuille protectrice amovible. Appuyer fermement sur le dispositif transdermique pendant environ 10 secondes afin de garantir un bon contact avec la peau, en particulier en périphérie. Si une partie du dispositif transdermique se décolle, appliquer une pression à cet endroit. Si le dispositif transdermique se détache prématurément, il peut être réappliqué. S'il ne peut être réappliqué, appliquer un nouveau dispositif transdermique à un autre emplacement. Dans tous les cas, les jours de remplacement du dispositif seront maintenus. Le dispositif transdermique est conçu pour rester en place pendant la douche, le bain, la natation ou les exercices physiques.

Estrogénothérapie concomitante

Les conditions d'utilisation et les restrictions associées à un traitement par estrogènes doivent être vérifiées avant l'instauration du traitement par Intrinsa et lors des réévaluations de routine du traitement. L'utilisation d'Intrinsa n'est recommandée que lorsqu'un traitement par estrogènes est jugé nécessaire (c'est-à-dire à la dose minimale efficace pendant la plus courte durée possible).

L'utilisation d'Intrinsa est déconseillée chez les patientes traitées par des œstrogènes conjugués équin car l'efficacité n'a pas été démontrée (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Durée du traitement

La réponse au traitement par Intrinsa doit être évaluée dans les 3 à 6 mois qui suivent son instauration afin de déterminer s'il est justifié de poursuivre le traitement. Chez les patientes sans bénéfice significatif, le traitement doit être réévalué et son arrêt envisagé.

L'efficacité et la sécurité d'Intrinsa n'ont pas été évaluées dans des études portant sur une durée de plus d'un an, il est donc recommandé de procéder à une évaluation du traitement tous les 6 mois.

Enfants et adolescents :

Il n'y a pas d'indication à l'utilisation d'Intrinsa chez les enfants et adolescents.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Cancer du sein connu ou suspecté, ou antécédents de cancer du sein, néoplasie estrogéno-dépendante connue ou suspectée ou toute autre pathologie contre-indiquant l'utilisation d'estrogènes.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les patientes traitées doivent être régulièrement suivies par leur médecin afin de déceler d'éventuels effets indésirables androgéniques (par exemple acné, modification de la pilosité ou chute des cheveux). Les patientes doivent être averties et savoir reconnaître les effets indésirables androgéniques. Des signes de virilisation tels que rauçité de la voix, hirsutisme ou clitoridomégalie peuvent être irréversibles et l'arrêt du traitement doit être envisagé. Lors des études cliniques, ces réactions ont été réversibles chez la majorité des patientes (voir rubrique 4.8).

Un érythème cutané sévère, un œdème local et des cloques peuvent apparaître au site d'application lors d'une hypersensibilité au dispositif transdermique. L'utilisation du dispositif transdermique doit être arrêtée en présence de telles réactions.

La sécurité d'Intrinsa n'a pas été évaluée dans des études en double aveugle contre placebo d'une durée supérieure à 1 an. La sécurité à long terme est peu documentée, notamment ses effets sur les tissus mammaires, le système cardio-vasculaire et l'augmentation de la résistance à l'insuline.

Les données de la littérature sur l'effet de la testostérone sur le risque de cancer du sein chez la femme sont limitées, non concluantes et discordantes. Les effets à long terme d'un traitement par la testostérone sur les seins sont inconnus à l'heure actuelle, c'est pourquoi les patientes doivent faire l'objet d'un suivi attentif à la recherche d'un cancer du sein conformément aux pratiques de dépistage actuellement en vigueur et aux besoins individuels de chaque patiente.

Les patientes atteintes de maladie cardio-vasculaire connue n'ont pas été étudiées. Les patientes qui présentent des facteurs de risque cardio-vasculaires, en particulier de l'hypertension, ou atteintes de maladie cardio-vasculaire connue doivent faire l'objet d'un suivi attentif, portant plus particulièrement sur la tension artérielle et le poids.

Chez les patientes diabétiques, les effets métaboliques de la testostérone peuvent réduire la glycémie et, par conséquent, les besoins en insuline. Les patientes diabétiques n'ont pas été étudiées.

Les effets de la testostérone sur l'endomètre sont peu documentés. Les quelques données disponibles sur les effets de la testostérone sur l'endomètre ne permettent pas de conclure ou de rassurer sur l'incidence du cancer de l'endomètre.

L'œdème (avec ou sans insuffisance cardiaque congestive) peut être une complication grave à l'administration de fortes doses de testostérone ou d'autres stéroïdes anabolisants chez des patientes souffrant d'une maladie cardiaque, rénale ou hépatique préexistante. Néanmoins, de tels effets ne sont pas attendus avec les faibles doses de testostérone délivrées par le dispositif transdermique Intrinsa.

Intrinsa est recommandé chez les femmes ménopausées chirurgicalement jusqu'à l'âge de 60 ans. En raison de la prévalence de la baisse de désir sexuel, les données au-delà de l'âge de 60 ans sont limitées.

L'efficacité et la sécurité d'Intrinsa 300 microgrammes chez les femmes naturellement ménopausées souffrant d'une baisse de désir sexuel sous estrogénothérapie, avec ou sans progestatifs, n'ont pas été évaluées. Intrinsa 300 microgrammes n'est pas recommandé chez les femmes naturellement ménopausées.

Bien qu'Intrinsa soit indiqué en association à une estrogénothérapie, le sous-groupe de patientes recevant des estrogènes conjugués équins par voie orale n'a pas présenté d'amélioration significative de la fonction sexuelle. Par conséquent, Intrinsa ne doit pas être utilisé chez les femmes traitées par des estrogènes conjugués équins (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Les androgènes sont susceptibles de réduire les taux de « thyroxin-binding globulin », (TBG), induisant une diminution de la concentration sérique de T4 totale et une augmentation de l'incorporation par la résine de T3 et T4. Les taux d'hormone thyroïdienne libre restent cependant inchangés et on ne constate aucun signe clinique de dysfonctionnement thyroïdien.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Lorsque la testostérone est administrée en même temps que des anticoagulants, l'effet anticoagulant peut être augmenté. Les patientes sous traitement anticoagulant oral nécessitent un suivi attentif, plus particulièrement lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par la testostérone.

4.6 Grossesse et allaitement

Intrinsa ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes ou susceptibles d'être enceinte ni chez les femmes qui allaitent.

La testostérone peut avoir des effets virilisants chez le fœtus féminin si elle est administrée chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

En cas d'exposition par mégarde pendant la grossesse, l'utilisation d'Intrinsa doit être arrêtée.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Intrinsa n'a aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les réactions indésirables les plus fréquemment décrites (très fréquent $\geq 1/10$) étaient des réactions au site d'application (30,4%). La majorité de ces effets indésirables consistaient en un léger érythème accompagné de prurit et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Aucun effet indésirable très fréquent n'a été décrit avec une incidence plus élevée parmi le groupe Intrinsa que parmi le groupe placebo.

Au cours d'une étude de 6 mois en double aveugle, les effets indésirables suivants ont été observés à une fréquence plus importante dans le groupe recevant le traitement actif (n = 549) que dans le groupe placebo (n = 545) et ont été évalués par les investigateurs comme possiblement ou probablement liés au traitement par Intrinsa.

MedDRA Classes de systèmes d'organes	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1.000, < 1/100
Infektions et infestations		Sinusite
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anomalies des facteurs de la coagulation
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Appétit augmenté
Affections psychiatriques	Insomnie	Agitation, anxiété
Affections du système nerveux	Migraine	Perturbation de l'attention, dysgueusie, troubles de l'équilibre, hyperesthésie, paresthésie orale, accident ischémique transitoire
Affections oculaires		Diplopie, hyperhémie oculaire
Affections cardiaques		Palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Raucité de la voix	Congestion nasale, sensation de gorge serrée
Affections gastro-intestinales		Diarrhée, bouche sèche, nausées
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné, alopecie, hirsutisme	Eczéma, hyperhidrose, rosacée
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthrite
Affections des organes de reproduction et du sein	Seins douloureux	Kyste du sein, gonflement du clitoris, hypertrophie du clitoris, prurit génital, sensation de brûlure vaginale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Anasarque, asthénie, serrement thoracique, gêne au niveau de la poitrine
Investigations	Prise de poids	Fibrinogène sanguin anormal, fréquence cardiaque augmentée, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, bilirubinémie augmentée, test de la fonction hépatique anormal, hypertriglycéridémie

Quatre-vingt-onze à 96% des cas rapportés d'acné, d'hirsutisme, de raucité de la voix et d'alopecie ont été considérés comme légers. Ces réactions ont été réversibles chez la majorité des patientes qui ont abandonné le traitement suite à ces effets. Neuf patientes du groupe Intrinsa (1,6%) et 3 patientes du groupe placebo (0,6%) sont sorties de l'étude suite à ces réactions. Tous les autres événements indésirables fréquents se sont résorbés chez la plupart des patientes.

4.9 Surdosage

Le mode d'administration d'Intrinsa rend un surdosage improbable. Le retrait du dispositif transdermique provoque une diminution rapide de la concentration sérique en testostérone (voir rubrique 5.2).

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Androgènes, testostérone, Code ATC : G03BA03

La testostérone, le principal androgène circulant chez la femme, est un stéroïde naturel sécrété par les ovaires et les surrénales. Chez les femmes non ménopausées, le rythme de production de la testostérone est de 100 à 400 microgrammes/24 heures, dont la moitié est produite par les ovaires sous forme de testostérone ou d'un précurseur. Les concentrations sériques d'androgènes diminuent avec l'âge. Chez les femmes ayant subi une ovariectomie bilatérale, la concentration sérique de testostérone diminue d'environ 50% dans les jours qui suivent l'intervention chirurgicale.

Les concentrations en testostérone obtenues avec le dispositif transdermique Intrinsa sont similaires aux niveaux observés avant la ménopause, et améliorent la baisse de désir sexuel.

Deux études multicentriques, en double aveugle, contre placebo, d'une durée de six mois portant sur 562 (INTIMATE SM1) et 533 (INTIMATE SM2) femmes ovariectomisées et hystérectomisées (ménopause induite chirurgicalement), âgées de 20 à 70 ans souffrant d'une baisse de désir sexuel et sous estrogénothérapie ont permis d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'Intrinsa. L'activité sexuelle globalement satisfaisante (critère d'évaluation principal), le désir sexuel et la souffrance associée au faible désir sexuel (critères d'évaluation secondaires) ont été évalués au moyen d'instruments validés.

Dans l'analyse combinée des études à 24 semaines, la différence portant sur la fréquence moyenne des épisodes globalement satisfaisants entre Intrinsa et le placebo était de 1,07 pour 4 semaines.

Un pourcentage significativement plus élevé de femmes traitées par Intrinsa a fait état d'une amélioration des trois critères d'évaluation, considérée comme cliniquement significative par rapport aux femmes ayant reçu un placebo. Dans les données combinées des études de phase III, en excluant les patientes qui prenaient des estrogènes conjugués équins oraux, chez lesquelles il n'y avait pas d'amélioration significative de l'activité sexuelle, 50,7% des femmes (n=274) traitées par Intrinsa et 29,4% de celles traitées par placebo (n=269) ont répondu en terme d'activité sexuelle globalement satisfaisante (critère d'évaluation principal), une femme répondueuse étant prédéfinie comme ayant une augmentation > 1 de la fréquence d'activités satisfaisantes sur 4 semaines.

Les effets d'Intrinsa se manifestaient 4 semaines après l'instauration du traitement (premier point de mesure) et lors de toutes les évaluations mensuelles ultérieures.

L'efficacité par rapport au placebo était significative parmi une série de sous-groupes incluant des patientes se distinguant par les caractéristiques initiales suivantes : âge (tous les sous-groupes jusqu'à l'âge de 65 ans) ; poids corporel (jusqu'à 80 kg) et délai écoulé depuis l'ovariectomie (jusqu'à 15 ans).

Les analyses de sous-groupes indiquent que la voie d'administration et le type d'estrogènes associés (estradiol transdermique, estrogènes conjugués équins oraux, autres estrogènes oraux) pourraient influencer la réponse des patientes. Une analyse des répondueuses des études pivot de phase II et III a mis en évidence des améliorations significatives par rapport à un placebo pour chacun des trois principaux critères d'évaluation cliniques chez les patientes sous traitement concomitant par des estrogènes transdermiques et des estrogènes oraux non équins. Néanmoins, le sous-groupe de patientes qui recevaient des estrogènes conjugués équins oraux n'a pas présenté d'amélioration significative de l'activité sexuelle par rapport au placebo (voir rubriques 4.2 et 4.4).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

La testostérone d'Intrinsa diffuse à travers la peau intacte par un processus de diffusion passive principalement contrôlé par la perméation au travers de la couche cornée. Intrinsa est conçu pour délivrer au niveau systémique 300 microgrammes/jour. Après l'application du dispositif transdermique

sur la peau de l'abdomen, les concentrations sériques maximales en testostérone sont atteintes après 24 à 36 heures, avec une importante variabilité inter-individuelle. Les concentrations sériques de testostérone atteignent un état d'équilibre lors de l'application du second dispositif transdermique pour un rythme de remplacement de deux fois par semaine. Intrinsa n'influence pas les concentrations sériques de la « sex hormone binding globulin », (SHBG), d'estrogènes ou d'hormones surrénaliennes.

Concentrations sériques de testostérone et de SHBG chez des patientes traitées par Intrinsa lors des études cliniques de sécurité et d'efficacité						
Hormone	Valeur initiale		Semaine 24		Semaine 52	
	n	Moyenne (ESM)	n	Moyenne (ESM)	n	Moyenne (ESM)
Testostérone libre (pg/ml)	544	0,92 (0,03)	412	4,36 (0,16)	287	4,44 (0,31)
Testostérone 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 = dihydrotestostérone, SHBG = sex hormone binding globulin
ESM = Erreur standard sur la moyenne

Distribution :

Chez la femme, la testostérone circulante se rencontre principalement dans le sérum sous forme liée à la SHBG (65 à 80%) et à l'albumine (20 à 30%). La fraction libre ne représente qu'environ 0,5 à 2%. Son affinité de liaison à la SHBG sérique est relativement élevée et la fraction liée à la SHBG est considérée comme ne contribuant pas à l'activité biologique. La liaison à l'albumine a une affinité relativement faible et est réversible. La fraction liée à l'albumine et la fraction non liée sont désignées sous le nom de testostérone « biodisponible ». La quantité de SHBG et d'albumine dans le sérum et la concentration totale en testostérone déterminent la distribution entre testostérone libre et biodisponible. La concentration sérique en SHBG est influencée par la voie d'administration de l'estrogène associé.

Métabolisme :

La testostérone est principalement métabolisée par le foie. La testostérone est métabolisée en divers 17-cétostéroïdes et la poursuite de ce métabolisme donne naissance à des glucuronates et à d'autres conjugués inactifs. Les métabolites actifs de la testostérone sont l'œstradiol et la dihydrotestostérone (DHT). L'affinité de la DHT pour la SHBG est plus forte que celle de la testostérone. Les concentrations en DHT augmentent parallèlement aux concentrations en testostérone au cours du traitement par Intrinsa. Il n'a pas été mis en évidence de variation significative par rapport à leur valeur initiale des concentrations sériques d'œstradiol et d'œstrone chez des patientes traitées par Intrinsa jusqu'à 52 semaines.

Lors du retrait d'un dispositif transdermique Intrinsa, les concentrations sériques en testostérone reviennent à des valeurs proches de leur valeur initiale dans les 12 heures, en raison de sa demi-vie terminale brève (environ 2 heures). On n'a constaté aucun signe d'accumulation de testostérone sur 52 semaines de traitement.

Élimination :

La testostérone est principalement excrétée dans les urines sous forme de glucuro- et sulfo-conjugués de la testostérone et de ses métabolites.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les études toxicologiques portant sur la testostérone n'ont révélé que des effets pouvant être expliqués par le profil hormonal.

La testostérone s'est avérée dépourvue de génotoxicité. Les études non cliniques sur la relation entre traitement par la testostérone et cancer suggèrent que des doses élevées pourraient favoriser la croissance tumorale au niveau des organes sexuels, des glandes mammaires et du foie chez les animaux de laboratoire. La signification de ces données pour l'utilisation d'Intrinsa chez des patientes n'est pas connue.

La testostérone a un effet masculinisant sur des fœtus femelles de rat après administration sous-cutanée à la dose de 0,5 ou 1 mg/jour (sous forme d'ester propionate) à des rattes gestantes pendant l'organogenèse.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Film support :

Film support translucide en polyéthylène imprimé avec une encre exclusive contenant du jaune orangé sunset (E110), du lithol-rubine BK (E180) et un pigment bleu à base de phthalocyanine de cuivre.

Matrice adhésive contenant le médicament :

Oléate de sorbitane,

Copolymère acrylique adhésif contenant un copolymère 2-éthylhexylacrylate – 1-vinyl-2-pyrrolidone.

Feuille protectrice amovible :

Film polyester siliconé.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Ne pas mettre au réfrigérateur. Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chaque dispositif transdermique est conditionné dans un sachet-dose laminé scellé. Le sachet-dose est constitué des matériaux suivants (de l'extérieur vers l'intérieur) : papier de qualité alimentaire/polyéthylène/feuille d'aluminium/copolymère éthylène – acide méthacrylique. Le copolymère éthylène – acide méthacrylique (Surlyn[®]) est la couche thermoscellable qui permet aux deux feuilles de sachet-dose laminé d'être scellées à chaud pour former le sachet-dose.

Boîtes de 2, 8 et 24 dispositifs transdermiques.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Procter & Gamble Pharmaceuticals UK Ltd.
Rusham Park Technical Centre
Whitehall Lane
Egham
Surrey
TW20 9NW
Royaume-Uni

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE