

**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 cm<sup>2</sup> 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 (30,4%) è stata di reazioni nel sito di applicazione. La maggior parte di tali reazioni avverse era rappresentata da eritema lieve e prurito, e non è stata motivo di interruzione del trattamento.

Molto comunemente è stato riportato anche irsutismo. La maggior parte dei casi segnalati ( $\geq 90\%$ ) hanno riguardato il mento e il labbro superiore e sono stati di entità lieve; meno dell'1% delle pazienti

si è ritirato dagli studi a causa dell'irsutismo. Nella maggior parte delle pazienti l'irsutismo è stato reversibile.

Altri effetti androgenici riportati comunemente sono stati acne, abbassamento della voce e alopecia. Più del 90% di tali segnalazioni è stato considerato di entità lieve. Le reazioni descritte sono state reversibili nella maggior parte delle pazienti. Meno dell'1% delle pazienti si è ritirato dagli studi a causa di una qualsiasi di tali reazioni. Tutti gli altri eventi avversi comuni si sono risolti nella maggior parte delle pazienti.

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. Se una reazione avversa si è manifestata con frequenza maggiore negli studi integrati di fase III (pazienti con Intrinsa n=1.498, pazienti con placebo n=1.297), tale frequenza è riportata nella tabella.

MedDRA Classificazione sistemica organica	Molto comuni ≥ 1/10	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		Dolore addominale	Diarrea, secchezza del cavo orale, nausea
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Irsutismo	Acne, alopecia	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	Reazioni nel sito di applicazione (eritema, prurito)		Anasarca, astenia, costrizione toracica, sensazione di fastidio al torace

MedDRA Classificazione sistemica organica	Molto comuni ≥ 1/10	Comuni ≥ 1/100, < 1/10	Non comuni ≥ 1/1.000, < 1/100
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

Con il sistema di segnalazione spontanea post-marketing non sono state individuate nuove o altre reazioni avverse.

#### 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 = diidrotosterone, 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**

3 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**

EU/1/06/352/001-003

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

28/07/2006

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

## **ALLEGATO II**

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA  
PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI  
LOTTI**
  
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE  
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

## **A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Procter & Gamble Pharmaceuticals - Germany GmbH  
Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2-4  
D-64331 Weiterstadt  
Germania

Procter & Gamble Pharmaceuticals Longjumeau  
Parc d'activité de la Grande Brèche  
5 rue Désir Prévost  
91070 Bondoufle  
Francia

## **B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

- **ALTRE CONDIZIONI**

### **Sistema di farmacovigilanza**

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve assicurarsi che il sistema di farmacovigilanza sia in sede ed operativo prima dell'immissione in commercio del prodotto e per tutto il tempo che il prodotto commercializzato rimane in uso.

### **Piano di Gestione del Rischio**

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritti nel piano di farmacovigilanza.

In accordo con la linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano, un Piano di gestione del rischio aggiornato deve essere presentato contemporaneamente al Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report*, PSUR), entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo stabilito (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio), oppure quando i risultati di uno studio siano disponibili, oppure su richiesta dell'Autorità Competente.

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

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO****CONFEZIONE ESTERNA (confezione da 2, 8 o 24 cerotti)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Intrinsa 300 microgrammi/24 ore cerotto transdermico  
Testosterone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

1 cerotto di 28 cm<sup>2</sup> contiene 8,4 mg di testosterone e rilascia 300 microgrammi in 24 ore.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Altri ingredienti: sorbitano oleato, copolimero 2-etilesilacrilato-1-vinil-2-pirrolidone, E110, E180, ftalocianina di rame come pigmento blu, polietilene, poliestere rivestito di silicone.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

2 cerotti transdermici  
8 cerotti transdermici  
24 cerotti transdermici

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

Uso transdermico.

Da applicarsi immediatamente dopo l'estrazione dalla bustina.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

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

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.  
Non refrigerare o 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**

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

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

EU/1/06/352/001-003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Intrinsa

-----  
Per chiudere, piegare qui il risvolto.

<b>Informazioni da apporre sul lato interno del risvolto</b>
--

Quando applicare il cerotto:

Il cerotto deve essere cambiato due volte la settimana. Scegliere una combinazione di due giorni e indicarli sulla scatola. Cambiare il cerotto soltanto in questi due giorni.

- Domenica + mercoledì
- Lunedì + giovedì
- Martedì + venerdì
- Mercoledì + sabato
- Giovedì + domenica
- Venerdì + lunedì
- Sabato + martedì

Proseguire con l'uso del cerotto per tutto il tempo indicato dal proprio medico.

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**BUSTINA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Intrinsa 300 microgrammi/24 ore cerotto transdermico  
Testosterone  
Uso transdermico.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

1 cerotto transdermico.

1 cerotto di 28 cm<sup>2</sup> contiene 8,4 mg di testosterone e rilascia 300 microgrammi in 24 ore.

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### **Intrinsa 300 microgrammi/24 ore cerotto transdermico** Testosterone

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale le è stato prescritto personalmente. Non lo dia mai ad altri. Per altri individui questo medicinale potrebbe essere dannoso, anche se i loro sintomi sembrano uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Intrinsa e a che cosa serve
2. Prima di usare Intrinsa
3. Come usare Intrinsa
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Intrinsa
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'È INTRINSA E A CHE COSA SERVE**

Intrinsa è un cerotto transdermico che rilascia costantemente piccole quantità di testosterone, che viene assorbito nel sangue attraverso la pelle. Il testosterone contenuto in Intrinsa è lo stesso ormone prodotto normalmente nell'uomo e nella donna.

Dopo la rimozione delle ovaie, il testosterone si riduce della metà rispetto ai livelli presenti prima dell'intervento. La riduzione del testosterone viene associata a scarso desiderio sessuale, riduzione dei pensieri a sfondo sessuale e riduzione dell'eccitazione sessuale. Tutti o uno qualsiasi di questi disturbi possono provocare disagio personale o difficoltà nella vita di coppia. La definizione medica di questa condizione è disturbo da desiderio sessuale ipoattivo, noto anche con la sigla HSDD.

Intrinsa viene usato per il trattamento dell'HSDD.

L'utilizzo di Intrinsa è indicato per le donne fino ai 60 anni di età che:

- hanno un desiderio sessuale ridotto che causa disagio o preoccupazione, e
- sono state sottoposte alla rimozione di entrambe le ovaie, e
- hanno subito l'asportazione dell'utero (isterectomia), e
- ricevono una terapia estrogenica.

È possibile che sia necessario più di un mese prima che lei riscontri un miglioramento. Se non nota alcun miglioramento entro 3-6 mesi di trattamento con Intrinsa, deve informare il medico; in tal caso, il medico le suggerirà di interrompere il trattamento.

### **2. PRIMA DI USARE INTRINSA**

#### **Non usi Intrinsa**

- Se è allergica (ipersensibile) al testosterone o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Intrinsa.
- Se in passato ha avuto, se ha adesso o se pensa che potrebbe avere un tumore al seno o un qualsiasi altro tumore causato o favorito dagli ormoni femminili chiamati estrogeni (tumori cosiddetti 'estrogeno-dipendenti').
- Se soffre di altre malattie per cui il medico potrebbe considerare non adatto l'uso degli estrogeni e/o del testosterone.

### **Faccia attenzione con Intrinsa soprattutto**

- se ha avuto malattie del cuore, del fegato o dei reni.
- se è diabetica, in quanto il testosterone può far abbassare la glicemia.
- se ha avuto un'acne eccessiva in età adulta, un eccesso di peluria sul corpo o sul viso, perdita dei capelli, aumento di volume del clitoride, abbassamento della voce o raucedine.

Se nel suo caso rileva una delle condizioni sopracitate, informi il medico prima di iniziare ad usare Intrinsa. Il medico le consiglierà cosa fare.

L'efficacia di Intrinsa è ridotta se lei riceve un determinato tipo di terapia estrogenica ('estrogeni coniugati equini'). Pertanto, deve parlare della terapia estrogenica con il suo medico, che le dirà quali estrogeni sono adatti per essere somministrati durante il trattamento con Intrinsa. Se interrompe la terapia estrogenica deve anche interrompere il trattamento con Intrinsa. Ricordi che gli estrogeni dovrebbero essere somministrati per il minor tempo possibile.

Usi Intrinsa solo fino a quando osserva un effetto positivo del trattamento. Non esistono dati relativi alla sicurezza di Intrinsa per trattamenti di durata superiore ai 12 mesi. Sono disponibili solo pochi dati relativi all'uso del farmaco nelle donne al di sopra dei 60 anni.

Non è noto se Intrinsa aumenti il rischio di comparsa del tumore al seno. Il suo medico la sottoporrà ad attenti controlli per quanto riguarda il tumore al seno.

### **Assunzione di Intrinsa con altri medicinali**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Faccia particolare attenzione se prende farmaci contenenti alcuni dei seguenti principi attivi:

- anticoagulante

### **Bambini e adolescenti**

L'uso di Intrinsa non è indicato nei bambini e negli adolescenti.

### **Gravidanza e allattamento**

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Intrinsa è indicato solo per le donne in menopausa dopo la rimozione delle ovaie e dell'utero.

Non usi Intrinsa se è in stato di gravidanza o se pensa di esserlo, o se c'è la possibilità che abbia una gravidanza, perché il prodotto può provocare danni al nascituro.

Nel caso stia allattando, non usi Intrinsa, perché questo potrebbe danneggiare il bambino.

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

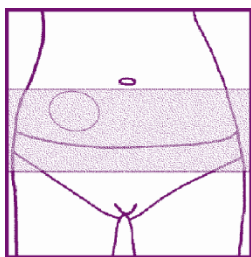
Intrinsa non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.

## **3. COME USARE INTRINSA**

Intrinsa deve essere sostituito due volte alla settimana (ogni 3 o 4 giorni). Il principio attivo viene rilasciato dal cerotto in modo costante per 3 o 4 giorni e viene assorbito attraverso la pelle. Usi sempre Intrinsa seguendo esattamente le istruzioni del suo medico. Se ha dubbi riguardo alle istruzioni per l'uso o se desidera ulteriori informazioni consulti il medico o il farmacista.

### **Dove applicare il cerotto**

- Applicare il cerotto sulla **parte inferiore dell'addome**, al di sotto del punto vita. **Non** applicare il cerotto sul seno o sui glutei.



Assicurarsi che la pelle nell'area di applicazione del cerotto sia

- ✓ pulita e asciutta (priva di creme, sostanze idratanti e prodotti in polvere)
  - ✓ il più liscia possibile (senza grandi pieghe o pliche cutanee)
  - ✓ non lesa o irritata (priva di eruzioni cutanee o altri problemi della pelle)
  - ✓ non sottoposta ad eccessivo sfregamento da parte degli indumenti
  - ✓ preferibilmente priva di peli.
- In occasione del cambio del cerotto, applicare il nuovo cerotto in una **area diversa** della pelle **dell'addome**; in caso contrario, la comparsa di irritazioni diventa più probabile.
  - Applicare **un** solo cerotto alla volta.
  - Se usa anche cerotti con estrogeni, si assicuri che questo cerotto e il cerotto con gli estrogeni non si sovrappongano.
  - Dopo aver rimosso un cerotto, non applichi un nuovo cerotto nella stessa zona per almeno una settimana.

### Come applicare il cerotto

**Fase 1** Aprire la bustina strappandola. Non usi le forbici perché potrebbe inavvertitamente danneggiare il cerotto. Estrarre il cerotto. Applicare il cerotto immediatamente dopo averlo estratto dalla bustina.



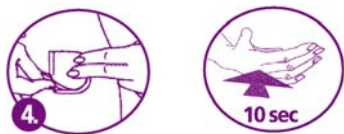
**Fase 2** Tenere il cerotto in mano e togliere la metà della pellicola protettiva che ricopre la parte adesiva del cerotto. Eviti di toccare con le dita la parte adesiva del cerotto.



**Fase 3** Applicare la parte adesiva del cerotto sull'area prescelta. Premere con decisione sulla parte adesiva del cerotto per circa 10 secondi.



**Fase 4** Piegare il cerotto all'indietro e rimuovere con attenzione l'altra metà del rivestimento. Premere con decisione con il palmo della mano sul cerotto per circa 10 secondi in modo da farlo aderire sulla pelle. Con le dita premere sui bordi, per assicurarsi che questi risultino ben aderenti alla pelle. Se una parte del cerotto si solleva, premere sulla parte interessata.



#### Come cambiare il cerotto

- Deve cambiare il cerotto ogni 3-4 giorni; pertanto, dovrà usare **due cerotti alla settimana**. Ciò significa che terrà un cerotto per 3 giorni e il successivo per 4 giorni. Stabilisca i due giorni della settimana in cui cambiare il cerotto, e cambi il cerotto sempre in questi giorni.

*Ad esempio:* Se decide di iniziare il trattamento di lunedì, dovrà cambiare sempre il cerotto il giovedì e il lunedì.

- Domenica + mercoledì
- ✓ Lunedì + giovedì
- Martedì + venerdì
- Mercoledì + sabato
- Giovedì + domenica
- Venerdì + lunedì
- Sabato + martedì

Come memorandum, segni sulla scatola i giorni prescelti per il cambio del cerotto.

- Nei giorni stabiliti per il cambio del cerotto, togliere il cerotto usato e applicarne immediatamente uno nuovo su un'**area diversa dell'addome**. Continuare il trattamento per il periodo indicato dal proprio medico.
- Piegarlo a metà il cerotto usato, con la parte adesiva rivolta verso l'interno, e smaltirlo in modo sicuro per tenerlo fuori dalla portata dei bambini (ad esempio, in un contenitore per rifiuti). I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico (non gettarli nella toilette). Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali inutilizzati. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### Cosa fare durante la doccia, il bagno e lo sport?

Mentre indossa il cerotto può fare la doccia o il bagno, nuotare e praticare altre attività fisiche. Il cerotto è progettato in modo tale da rimanere al suo posto durante queste attività. Tuttavia, evitare di sfregare eccessivamente l'area di applicazione del cerotto.

#### Cosa fare durante l'esposizione al sole?

Assicurarsi che il cerotto sia sempre coperto dagli indumenti.

#### Cosa fare se il cerotto aderisce male, se i bordi si sollevano o se si stacca completamente?

Se il cerotto inizia a staccarsi, dovrebbe essere in grado di farlo aderire nuovamente premendo con decisione su di esso. Se non riesce a farlo aderire in modo soddisfacente, lo tolga e usi un nuovo cerotto. Continui con lo schema abituale di cambi del cerotto, anche se questo significa gettare via un cerotto che è stato usato per meno di 3-4 giorni.

#### Cosa fare se applica più cerotti di quanto dovrebbe

*Se ha applicato più di un cerotto per volta*

Tolga **tutti i cerotti** presenti sulla pelle e consulti il medico o farmacista per ulteriori informazioni sul proseguimento del trattamento con Intrinsa. Se usato correttamente, un sovradosaggio con Intrinsa è

improbabile, perché il testosterone viene rapidamente eliminato dall'organismo dopo la rimozione del cerotto.

### **Cosa fare se dimentica di applicare un cerotto**

*Se dimentica di cambiare il cerotto*

Cambi il cerotto non appena si ricorda e continui con lo schema abituale di cambio del cerotto, anche se questo significa gettare via un cerotto che è stato usato per meno di 3-4 giorni.

Ritornare allo schema abituale le renderà più facile ricordare quando cambiare il cerotto.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Intrinsa può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.

Informi **immediatamente** il suo medico:

- se nota perdita dei capelli, aumento di volume del clitoride, aumento della peluria sul mento o sopra il labbro superiore, abbassamento della voce o raucedine, anche se questi effetti indesiderati fossero lievi. Questi effetti sono in genere reversibili se il trattamento con Intrinsa viene interrotto.

Deve controllare su sé stessa se dovesse verificarsi un peggioramento dell'acne, un aumento della crescita di peli sul viso, perdita di capelli, abbassamento della voce o un aumento di volume del clitoride, perché queste reazioni potrebbero essere segni di effetti avversi del testosterone, il principio attivo contenuto in Intrinsa.

- se nota una qualsiasi reazione cutanea in corrispondenza del sito di applicazione, come arrossamento, edema (gonfiore) o formazione di vescicole. Interrompere il trattamento in caso di reazione grave in corrispondenza del sito di applicazione.

### **Effetti indesiderati molto comuni**

I seguenti effetti indesiderati sono molto comuni (compaiono in più di 1 paziente su 10).

- eruzione cutanea/irritazione/prurito/arrossamento nell'area di applicazione del cerotto
- aumento della peluria sul mento o sopra il labbro superiore (probabilmente lieve e reversibile)

### **Effetti indesiderati comuni**

I seguenti effetti indesiderati sono comuni (compaiono in più di 1 paziente su 100, ma in meno di 1 paziente su 10), ma per la maggior parte sono di natura lieve e reversibile.

- caduta dei capelli
- acne
- mal di testa
- insonnia/difficoltà a dormire adeguatamente
- abbassamento della voce o raucedine
- dolore al seno
- aumento di peso
- dolore addominale

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato sopra elencato o anche un effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico.

## **5. COME CONSERVARE INTRINSA**

- Tenere Intrinsa fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

- Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
- Non refrigerare o congelare.

Non usi Intrinsa dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sulla bustina. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### **Cosa contiene Intrinsa**

Il principio attivo è il testosterone. Ciascun cerotto contiene 8,4 mg di testosterone e rilascia 300 microgrammi di testosterone in 24 ore.

Gli eccipienti sono: Sorbitano oleato, copolimero 2-etilesilacrilato-1-vinil-2-pirrolidone.

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

Pellicola protettiva da rimuovere: pellicola in poliestere rivestito di silicone.

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

Intrinsa è un cerotto sottile, trasparente, di forma ovale, con la scritta PG T001 stampata sul retro.

Intrinsa è disponibile nelle seguenti confezioni: 2, 8 e 24 cerotti. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Procter & Gamble Pharmaceuticals UK Ltd.

Rusham Park Technical Centre

Whitehall Lane

Egham, Surrey TW20 9NW

Regno Unito

### **Produttore**

Procter & Gamble Pharmaceuticals – Germania GmbH

Dr.-Otto-Röhm-Strasse 2-4

D-64331 Weiterstadt

Germania

Procter & Gamble Pharmaceuticals Longjumeau

Parc d'activité de la Grande Brèche

5 rue Désir Prévost

91070 Bondoufle

Francia

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>