

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## **1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Intrarosa 6,5 mg óvulos

## **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA**

Cada óvulo contiene 6,5 mg de prasterona.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Óvulo

Óvulos de color blanco a blanquecino, con forma de bala, de aproximadamente 28 mm de longitud y 9 mm de diámetro en su extremo más ancho.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Intrarosa está indicado para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas con síntomas de moderados a graves.

### **4.2 Posología y forma de administración**

#### Posología

La dosis recomendada es de 6,5 mg de prasterona (un óvulo) administrada una vez al día, al acostarse.

Solo debe iniciarse el tratamiento con Intrarosa cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de Intrarosa y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos.

Si se olvida una dosis, debe aplicarse tan pronto como la paciente lo recuerde. Ahora bien, si faltan menos de 8 horas para la dosis siguiente, la paciente no debe administrarse el óvulo olvidado. No deben utilizarse dos óvulos para compensar una dosis olvidada.

#### Poblaciones especiales

##### *Pacientes de edad avanzada*

No se considera necesario ajustar la dosis en mujeres de edad avanzada.

##### *Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática*

Dado que Intrarosa actúa localmente en la vagina, no es necesario ajustar la dosis en mujeres posmenopáusicas con insuficiencia renal o hepática o cualquier otra anomalía o enfermedad sistémica.

##### *Población pediátrica*

El uso de Intrarosa en niñas de cualquier grupo de edad para la indicación de atrofia vulvovaginal debida a la menopausia no es relevante.

## Forma de administración

### Vía vaginal

Intrarosa puede insertarse en la vagina con el dedo o con un aplicador suministrado dentro del envase identificado.

El óvulo debe introducirse en la vagina lo más profundo que se pueda de forma cómoda sin hacer fuerza.

Si se inserta con un aplicador, deben seguirse los pasos siguientes:

1. Antes de su empleo, debe activarse el aplicador (tirando del émbolo hacia atrás).
2. El extremo plano del óvulo debe introducirse en el extremo abierto del aplicador activado.
3. El aplicador se debe insertar en la vagina lo más profundo que se pueda de forma cómoda sin hacer fuerza.
4. El émbolo del aplicador se debe presionar para liberar el óvulo.
5. A continuación, debe retirarse el aplicador y desmontarlo para lavar las dos partes del mismo durante 30 segundos con agua corriente, que seguidamente se secan con una toalla de papel y se vuelven a montar. El aplicador debe mantenerse en un lugar limpio hasta su siguiente utilización.
6. Cada aplicador debe desecharse después de una semana de uso (se proporcionan dos aplicadores adicionales).

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.;
- Hemorragia vaginal no diagnosticada;
- Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama;
- Diagnóstico actual o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio);
- Hiperplasia endometrial no tratada;
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de la función hepática sigan alteradas
- Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV)(trombosis venosa profunda, embolia pulmonar);
- Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4);
- Diagnóstico actual o reciente de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio);
- Porfiria.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Solo se debe iniciarse el tratamiento con Intrarosa cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de Intrarosa y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos después de la discusión entre paciente y médico.

### **Examen médico/seguimiento**

Antes de iniciar el tratamiento con Intrarosa, se deben obtener antecedentes clínicos personales y familiares completos. La exploración física (incluida la pelvis y la mama) debe guiarse por estos antecedentes y por las contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo de acuerdo con la decisión del médico. Durante el tratamiento, se recomiendan chequeos periódicos cuya naturaleza y frecuencia se adaptarán a cada mujer. Se debe informar a las mujeres sobre cambios en las mamas que se deben comunicar a su médico o enfermera (ver más adelante «Cáncer de mama»).

Se deben realizar exploraciones complementarias, como citologías vaginales y mediciones de la presión arterial, de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas y adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso.

### **Situaciones que requieren supervisión**

- Si se produce o se ha producido previamente cualquiera de las situaciones siguientes, y/o si se ha agravado durante un embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente debe ser vigilada estrechamente. Debe tenerse en cuenta que tales condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Intrarosa, en particular:
  - Liomioma (fibroma uterino) o endometriosis
  - Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación)
  - Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado
  - Hipertensión
  - Hepatopatías (p. ej., adenoma hepático)
  - Diabetes mellitus con o sin afectación vascular
  - Colelitiasis
  - Migraña o cefalea (intensa)
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver a continuación)
  - Epilepsia
  - Asma
  - Otosclerosis

### Motivos para la retirada inmediata del tratamiento

El tratamiento debe interrumpirse si se descubre una contraindicación, así como en las situaciones siguientes:

- Ictericia o deterioro de la función hepática
- Aumento significativo de la presión arterial
- Aparición de cefalea migrañosa
- Embarazo

### Hiperplasia y carcinoma endometriales

- Prasterona se metaboliza en compuestos estrogénicos. En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometriales aumenta cuando se administran estrógenos exógenos durante periodos de tiempo prolongados. No se han notificado casos de hiperplasia endometrial en mujeres tratadas durante 52 semanas en estudios clínicos. No se ha estudiado Intrarosa en mujeres con hiperplasia endometrial.
- Cuando la administración vaginal de medicamentos estrógenos logre una exposición sistémica a estrógenos dentro del intervalo posmenopáusico normal, no se recomienda añadir un progestágeno.
- No se ha estudiado durante más de un año la seguridad endometrial de la prasterona administrada por vía vaginal a largo plazo. Por consiguiente, si se repite, el tratamiento debe revisarse al menos una vez al año.
- Si se produce hemorragia o manchado vaginal en cualquier momento del tratamiento, deben investigarse los motivos, incluso mediante biopsia endometrial para descartar una posible neoplasia maligna.
- La estimulación con estrógenos sin oposición puede inducir una transformación premaligna o maligna de los focos residuales de endometriosis. Por consiguiente, se recomienda precaución al utilizar este producto en mujeres que se hayan sometido a una histerectomía por endometriosis, sobre todo si se sabe que presentan endometriosis residual, ya que la prasterona intravaginal no se ha estudiado en mujeres con endometriosis.

*La prasterona se metaboliza en compuestos estrógenos. Los siguientes riesgos se han asociado a la Terapia hormonal sustitutiva (THS) sistémica y se aplican en menor medida a los estrógenos*

*administrados por vía vaginal, con los que se logra una exposición sistémica que se mantiene dentro del intervalo posmenopáusico normal. No obstante, se los debe considerar en caso de uso prolongado o repetido de este producto.*

### Cáncer de mama

En conjunto, los datos indican un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS sistémica combinada con estrógenos-progestágenos y posiblemente también con solo estrógenos, que depende de la duración de la THS. El aumento del riesgo se hace patente tras unos años de uso, pero retorna al valor basal algunos años (5 como máximo) después de la interrupción del tratamiento.

Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con cáncer de mama activo o previo. Se ha notificado un caso de cáncer de mama en la semana 52 en 1196 mujeres expuestas a la dosis de 6,5 mg, que es inferior a la tasa de incidencia observada en la población normal de la misma edad.

### Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama.

Las pruebas epidemiológicas de un gran metaanálisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en las mujeres que reciben THS sistémica con solo estrógenos, que se hace evidente a los 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento.

Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con cáncer de ovario activo o previo. Se ha notificado un caso de cáncer de ovario en 1196 mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg, lo que supone una tasa de incidencia superior a la observada en la población normal de la misma edad. Hay que señalar que este caso estaba presente antes del inicio del tratamiento y que tenía una mutación de BRCA1.

### Citología vaginal anómala

Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con citologías vaginales anómalas (atipias en células escamosas de significado incierto (ASCUS)) o peores. Se han notificado casos de citologías vaginales anómalas que correspondían a ASCUS o a lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) en mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg (casos frecuentes).

### Tromboembolismo venoso

Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa.

- La THS se asocia a un riesgo entre 1,3 y 3 veces mayor de TEV, es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales episodios es más probable durante el primer año de la THS que después (ver sección 4.8).
- Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un mayor riesgo de TEV y la THS puede contribuir a ese riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3).
- Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos son: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), período de embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición de TEV.  
Como con todos los pacientes postoperados, se considerarán medidas profilácticas para la prevención de TEV después de una intervención quirúrgica. Si se prevé una inmovilización prolongada tras una intervención quirúrgica programada, se recomienda interrumpir temporalmente la THS entre 4 y 6 semanas antes. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa.
- A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se les puede ofrecer la opción de un cribado, tras un cuidadoso asesoramiento respecto a sus limitaciones (solo una parte de los defectos trombofílicos se identifican en el cribado).

Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es «grave» (p. ej., deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos), la THS está contraindicada.

- Las mujeres que ya sigan un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y riesgos del uso de la THS.
- Intrarosa debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Debe indicarse a las mujeres que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej., tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Se ha notificado un caso de embolia pulmonar en el grupo tratado con 6,5 mg y otro en el grupo de placebo durante los ensayos clínicos.

#### Arteriopatía coronaria (AC)/Hipertensión

Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con hipertensión no controlada (presión arterial superior a 140/90 mmHg) y enfermedad cardiovascular. Se han notificado casos poco frecuentes de hipertensión en los ensayos clínicos, con unas tasas de incidencia similares en los dos grupos (6,5 mg de prasterona y placebo). No se han notificado casos de arteriopatía coronaria durante los ensayos clínicos.

#### Accidente cerebrovascular isquémico

El tratamiento sistémico solo con estrógenos se asocia a un riesgo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, puesto que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que reciben THS aumentará con la edad (ver sección 4.8).

Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial. No se han notificado casos de enfermedad tromboembólica arterial durante los ensayos clínicos.

#### **Otros trastornos observados con la THS**

- Se debe vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca, ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos.
- Durante el tratamiento con estrógenos o la THS, se debe vigilar estrechamente a las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, dado que se han notificado casos raros de elevaciones importantes de los triglicéridos plasmáticos que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis.
- Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de tiroxina (TBG), lo que incrementa las hormonas tiroideas totales circulantes, como reflejan las mediciones del yodo unido con proteínas (PBI), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La captación de T3 por resina está disminuida, lo que refleja el aumento de la TBG. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en el suero, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), lo que elevará los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas pueden aumentar también (como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).
- El uso de THS no mejora la función cognitiva. Hay algunos indicios de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada o solo con estrógenos de forma continua después de los 65 años de edad.

Ninguno de estos trastornos se ha observado con Intrarosa durante los ensayos clínicos.

Las mujeres con infección vaginal deben recibir tratamiento antibiótico adecuado antes de empezar a tomar Intrarosa.

Debido a la fusión de la base de grasa, que se añade al aumento esperado de las secreciones vaginales causado por el tratamiento, puede producirse flujo vaginal, aunque no será preciso interrumpir Intrarosa (ver sección 4.8).

Se debe evitar el uso de Intrarosa con preservativos, diafragmas o capuchones cervicales de látex, ya que el caucho puede ser dañado por la preparación.

Intrarosa no se ha estudiado en mujeres que estén recibiendo tratamiento hormonal: THS (estrógenos solos o combinados con progestágenos) o tratamiento con andrógenos.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se ha investigado el uso concomitante con THS sistémica (tratamiento solo con estrógenos o con una combinación de estrógenos-progestágenos o tratamiento con andrógenos) o con estrógenos vaginales, por lo que no se recomienda.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Intrarosa no está indicada en mujeres premenopáusicas en edad fértil, incluido el embarazo.

Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Intrarosa, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente. No hay datos relativos al uso de Intrarosa en mujeres embarazadas.

No se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano.

##### Lactancia

Intrarosa no está indicada durante la lactancia.

##### Fertilidad

Intrarosa no está indicada en mujeres en edad fértil.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Intrarosa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

#### **4.8 Reacciones adversas**

##### Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa observada con más frecuencia fue el flujo vaginal. Esto es debido a la fusión de la base grasa utilizada como excipiente, que se añade al aumento esperado de las secreciones vaginales debido al tratamiento. No es necesario interrumpir el tratamiento con Intrarosa si se produce flujo vaginal (ver sección 4.4).

##### Tabla de reacciones adversas

En la tabla 1 siguiente se muestran las reacciones adversas observadas con prasterona 6,5 mg óvulos en los estudios clínicos.

**Tabla 1: Reacciones adversas observadas con óvulos de prasterona 6,5 mg en estudios clínicos**

<b>Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA</b>	<b>Frecuentes (≥ 1/100 a &lt; 1/10)</b>	<b>Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a &lt; 1/100)</b>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Secreción en el lugar de aplicación	-
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Citología vaginal anómala (principalmente ASCUS o LGSIL)	Pólipos cervicales/uterinos Masa mamaria (benigna)
Exploraciones complementarias	Fluctuación de peso	-

### **Riesgo de cáncer de mama**

- Se ha notificado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta de 2 veces en mujeres que siguen un tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos durante más de 5 años.
- Cualquier aumento del riesgo en mujeres que reciben tratamiento solo con estrógenos es sustancialmente menor que el observado en mujeres que reciben combinaciones de estrógenos-progestágenos.
- El nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento (ver sección 4.4).
- Se presentan a continuación los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor estudio epidemiológico (MWS).

### **Million Women Study: riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento**

Intervalo de edad (años)	Casos adicionales por 1000 mujeres que nunca han utilizado THS durante un periodo de 5 años*1	Tasa de riesgo e IC del 95 %#	Casos adicionales por 1000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
<b>THS solo con estrógenos</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

# Tasa de riesgo global. La tasa de riesgo no es constante, sino que aumenta al aumentar la duración del uso.

Nota: Puesto que la incidencia basal del cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.

### **Estudios WHI en EE. UU.: riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento**

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95 %)
<b>Estrógenos solo (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0)*2

### **Cáncer de ovario**

El uso a largo plazo de THS solo con estrógenos o con una combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente mayor de que se diagnostique un cáncer de ovario (ver sección 4.4).

En un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos se observó un aumento del riesgo de cáncer de

1 \*Tomado de las tasas de incidencia basales en países desarrollados

2 \* Estudio WHI en mujeres sin útero, en el que no se demostró un aumento del riesgo de cáncer de mama

ovario en mujeres que estaban utilizando THS en comparación con las mujeres que nunca la habían utilizado (RR 1,43, IC 95 %: 1,31-1,56). En mujeres de entre 50 y 54 años de edad que lleven 5 años utilizando THS, eso significa aproximadamente 1 caso adicional por 2000 mujeres que utilicen THS. En mujeres de 50 a 54 años que no utilicen THS, se diagnosticarán alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2000 mujeres en un periodo de 5 años.

### **Riesgo de tromboembolismo venoso**

La THS se asocia a un riesgo relativo entre 1,3 y 3 veces mayor de TEV, es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tal episodio es más probable durante el primer año de la THS (ver sección 4.4). Se presentan a continuación los resultados de los estudios WHI:

#### **Estudios WHI: riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso**

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1 000 mujeres en el grupo de placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1000 usuarias de THS
<b>Solo estrógenos por vía oral*3</b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

### **Riesgo de arteriopatía coronaria**

- El riesgo de arteriopatía coronaria es ligeramente mayor en mujeres mayores de 60 años que utilizan THS combinada con estrógenos-progestágenos (ver sección 4.4).

### **Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico**

- La terapia con solo estrógenos o con estrógenos-progestágenos se asocia con un riesgo relativo hasta 1,5 veces mayor de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante la THS.
- Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del tratamiento, pero dado que el riesgo inicial está muy estrechamente relacionado con la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (ver sección 4.4).

#### **Estudios WHI combinados: riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico\*4 durante 5 años de uso**

Intervalo de edad (años)	Incidencia por 1 000 mujeres en el grupo de placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1 000 usuarias de THS durante 5 años
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

Se han notificado otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con estrógenos-progestágenos:

- *Enfermedad de la vesícula biliar.*
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular.*
- *Demencia probable después de los 65 años (ver sección 4.4).*

### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los

3 \*Estudio en mujeres sin útero

4 \*No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico

profesionales sanitarios a notificar la sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

#### 4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se recomienda una ducha vaginal.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otras hormonas sexuales y moduladores genitales, código ATC: G03XX01.

##### Mecanismo de acción

Intrarosa contiene el principio activo prasterona, es decir, deshidroepiandrosterona (DHEA), que es química y biológicamente idéntica a la DHEA humana endógena, un esteroide precursor inactivo por sí mismo y que se convierte en estrógenos y andrógenos. Por tanto, Intrarosa es diferente de los preparados estrogénicos, ya que aporta también metabolitos androgénicos.

Se observa un incremento mediado por estrógenos en el número de células superficiales e intermedias y una disminución del número de células parabasales en la mucosa vaginal. Además, el pH vaginal disminuyó hacia el intervalo normal, lo que favorece el crecimiento de la flora bacteriana normal.

##### Eficacia clínica

##### Respuestas fisiológicas (medidas objetivas)

Los datos de eficacia se obtuvieron de dos ensayos fundamentales Americanos y Canadienses de fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ERC-231/ensayo 1 y ERC-238/ensayo 2) realizados en mujeres posmenopáusicas de 40 a 80 años (edad media=58,6 años en el ensayo 1 y 59,5 años en el ensayo 2) con atrofia vulvovaginal (AVV). En el momento basal, las mujeres tenían  $\leq 5,0$  % de células superficiales en la citología vaginal, un pH de la vagina  $> 5,0$  y habían identificado la dispareunia (moderada a intensa) como el síntoma más molesto (SMM) de la AVV. Después de 12 semanas de tratamiento diario con un óvulo de prasterona 6,5 mg (n=81 en el ensayo 1 y n=325 en el ensayo 2), la variación con respecto al momento basal, en comparación con el tratamiento con placebo (n=77 en el ensayo 1 y n=157 en el ensayo 2), indicó mejorías significativas de las 3 variables co-primarias en comparación con placebo en los dos estudios, a saber, un aumento del porcentaje de células superficiales ( $p < 0,0001$ ), una disminución del porcentaje de células parabasales ( $p < 0,0001$ ) y una disminución del pH vaginal ( $p < 0,0001$ ).

##### Síntomas (medidas subjetivas)

La dispareunia como síntoma más molesto (SMM) (una de las variables co-primarias) se evaluó en el momento basal y a las 12 semanas con la puntuación de la intensidad siguiente: Ausente=0, Leve=1, Moderada=2, grave=3. En la tabla 2, se muestra la variación media de la puntuación de la intensidad de la dispareunia como SMM después de 12 semanas, junto con los correspondientes análisis estadísticos de la diferencia con placebo en el ensayo 1 (ERC-231) y en el ensayo 2 (ERC-238).

**Tabla 2: Análisis principal de la eficacia – Variación entre el momento basal y la semana 12 de la dispareunia como síntoma más molesto (población IT; LOCF)**

Estudio	Dispareunia		
	Intrarosa 6,5 mg	Placebo	valor de p
Ensayo 1	-1,27	-0,87	0,0132
Ensayo 2	-1,42	-1,06	0,0002

En la tabla 3 se muestra el porcentaje de sujetos que comunicaron una variación con respecto al momento basal de la dispareunia como SMM en la semana 12. La «mejoría» se definió como una reducción de la puntuación de la intensidad de 1 o más. El «alivio» se definió como la ausencia de síntomas o la presencia de solo síntomas leves en la semana 12. La «mejoría sustancial» se limitó a las pacientes con SMM moderado o grave en el momento basal y que cambiaron de grave a leve o de grave o moderado a ausencia de síntomas.

**Tabla 3: Porcentaje de pacientes con mejoría, alivio o mejoría sustancial de la dispareunia como SMM después de 12 semanas con Intrarosa frente a placebo (IT, LOCF)**

	Mejoría		Alivio		Mejoría sustancial	
	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo
<b>Ensayo 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>Ensayo 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 %

#### Seguridad clínica

Aparte de los dos principales estudios clínicos de fase III de 12 semanas de duración, se han obtenido también datos sobre la seguridad de Intrarosa en un estudio de seguridad abierto no comparativo de un año de duración.

Se han notificado casos de cáncer de mama y de ovario en mujeres tratadas con 6,5 mg de prasterona durante 52 semanas (ver sección 4.4).

Se han notificado casos frecuentes de citologías vaginales anómalas como ASCUS o (LSIL en mujeres tratadas con Intrarosa durante 52 semanas (ver sección 4.4).

#### Seguridad endometrial

En las 389 biopsias endometriales evaluables al final del estudio realizadas después de 52 semanas de tratamiento con Intrarosa, no se notificaron anomalías histológicas en las biopsias.

#### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con Intrarosa en todos los grupos de la población pediátrica.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

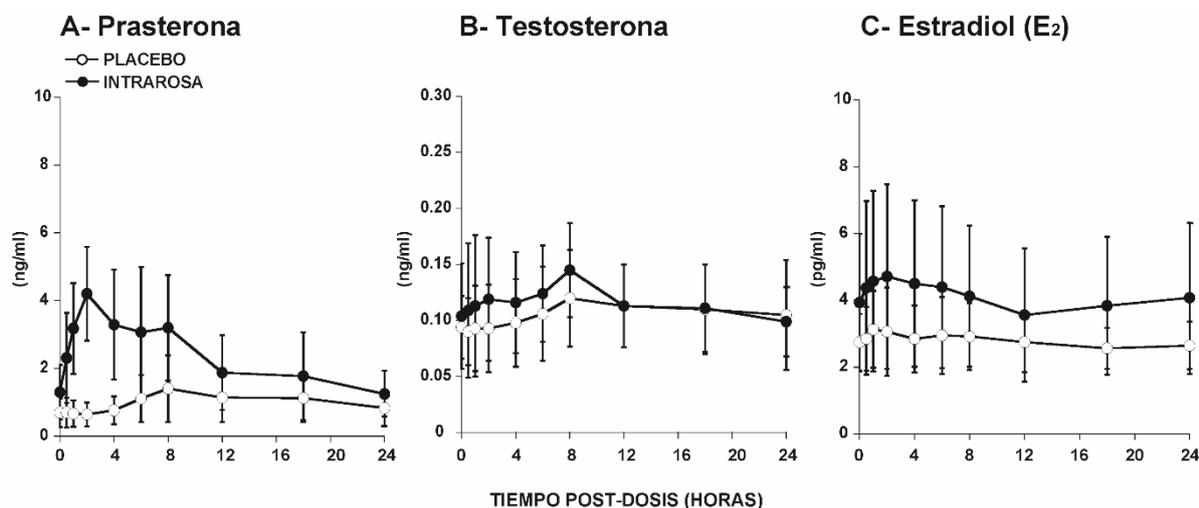
La prasterona administrada en la vagina es un precursor inactivo que penetra en las células vaginales y se convierte intracelularmente en cantidades pequeñas de estrógenos y andrógenos que dependen del nivel de enzimas expresadas en cada tipo de célula. Los efectos beneficiosos en los síntomas y signos de atrofia vulvovaginal se ejercen por activación de los receptores vaginales de estrógenos y andrógenos.

En un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas, la administración del óvulo Intrarosa una vez al día durante 7 días dio lugar a una  $C_{m\acute{a}x}$  media de prasterona y un área bajo la curva de 0 a 24 horas ( $AUC_{0-24}$ ) el día 7 de 4,4 ng/ml y 56,2 ng/ml, respectivamente, unos valores que fueron significativamente mayores que los del grupo tratado con placebo (tabla 4; figura 1). La  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{0-24}$  de los metabolitos testosterona y estradiol también fueron ligeramente mayores en las mujeres tratadas con Intrarosa óvulos que en las tratadas con placebo, pero todas permanecieron dentro de los valores normales de mujeres posmenopáusicas ( $< 10$  pg de estradiol/ml;  $< 0,26$  ng de testosterona/ml), medidos utilizando métodos validados de espectrometría de masas, tanto para las muestras del estudio como para los valores de referencia.

**Tabla 4:  $C_{m\acute{a}x}$  y  $AUC_{0-24}$  de la prasterona, la testosterona y el estradiol el día 7 tras la administración diaria de placebo o de Intrarosa (media $\pm$ DE)**

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

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



**Figura 1: Concentraciones séricas de prasterona (A), testosterona (B) y estradiol (C) medidas durante un periodo de 24 h el día 7 después de la administración diaria de placebo o de Intrarosa (media  $\pm$  DE)**

### Distribución

La distribución de la prasterona intravaginal (exógena) es principalmente local, pero se observa cierto aumento de la exposición sistémica, especialmente para los metabolitos, pero dentro de los valores normales.

### Biotransformación

La prasterona exógena se metaboliza del mismo modo que la prasterona endógena. No se ha estudiado el metabolismo sistémico para esta aplicación.

### Eliminación

No se ha estudiado específicamente la eliminación sistémica para esta aplicación.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

La prasterona no fue mutagénica ni clastogénica en una batería estándar de estudios *in vitro* e *in vivo*.

No se han realizado estudios de potencial carcinogénico ni de toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Grasa dura (adepts solidus)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

#### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar por debajo de 30 °C

No congelar

#### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blíster formado por una capa externa de PVC y una capa interna de LDPE.

Aplicador de LDPE y colorante al 1 % (dióxido de titanio).

28 óvulos acondicionados en una caja con 6 aplicadores.

#### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Endoceutics S.A.  
Rue Belliard 40  
1040 Bruselas  
Bélgica

### **8. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1255/001

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 08/enero/2018

Fecha de la última renovación: 15/septiembre/2022

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107<sup>quater</sup>, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

## **D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Intrarosa 6,5 mg óvulos  
prasterona

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada óvulo contiene 6,5 mg de prasterona.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Grasa dura (adepts solidus)

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Óvulo

28 óvulos y 6 aplicadores

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía vaginal

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 30 °C.

No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Endoceutics S.A.  
Rue Belliard 40  
1040 Bruselas  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1255/001

**13. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO>**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Intrarosa

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DATOS DE LECTURA HUMANOS**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Intrarosa 6,5 mg óvulos  
prasterona

**2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Endoceutics

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO>**

Lot

**5. OTROS**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA DE CARTÓN INTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Intrarosa 6,5 mg óvulos  
prasterona

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada óvulo contiene 6,5 mg de prasterona.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Grasa dura (adepts solidus)

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Óvulo  
28 óvulos

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía vaginal

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar por debajo de 30 °C.

No congelar.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Endoceutics S.A.  
Rue Belliard 40  
1040 Bruselas  
Bélgica

**12. NÚMERO(S) DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/17/1255/001

**13. NÚMERO DE LOTE<, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO>**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

### Intrarosa 6,5 mg óvulos prasterona

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos signos que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Intrarosa y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Intrarosa
3. Cómo usar Intrarosa
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Intrarosa
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Intrarosa y para qué se utiliza

Intrarosa contiene el principio activo prasterona.

##### Para qué se utiliza Intrarosa

Intrarosa se utiliza para tratar a mujeres posmenopáusicas con atrofia vulvar y vaginal con síntomas de moderados a graves. Se utiliza para el alivio de los síntomas menopáusicos que afectan a la vagina, como sequedad o irritación. La causa es una disminución de los niveles de estrógenos en el organismo. Esto ocurre de forma natural después de la menopausia.

##### Cómo actúa Intrarosa

La prasterona corrige los síntomas y signos de la atrofia vulvar y vaginal al reemplazar los estrógenos que los ovarios de las mujeres producen normalmente antes de la menopausia. Se introduce dentro de la vagina, de manera que la hormona se libera en el lugar donde es necesaria. Esto puede aliviar las molestias vaginales.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Intrarosa

El uso de terapia hormonal sustitutiva (THS) acarrea riesgos que deben tenerse en cuenta antes de decidir si se comienza a usar o se sigue utilizando dicha terapia.

La experiencia en el tratamiento de mujeres con menopausia prematura (debido a fallo ovárico o cirugía) es limitada. Si tiene menopausia prematura, los riesgos del uso de THS pueden ser diferentes. Consulte a su médico.

Antes de comenzar (o de reanudar) la THS, el médico le preguntará por sus antecedentes médicos y los de su familia. El médico puede decidir que es necesario hacerle una exploración física, que puede consistir en una exploración de las mamas y/o una exploración interna, si es necesario.

Una vez que haya empezado a tomar Intrarosa, debe acudir a su médico para revisiones periódicas (al menos cada 6 meses). En estas revisiones, puede comentar con su médico los beneficios y riesgos de continuar con Intrarosa.

Acuda periódicamente a realizarse exploraciones mamarias, según le recomiende su médico.

### **No use Intrarosa:**

si cumple alguna de las condiciones siguientes. Si no está segura de alguno de los puntos siguientes, consulte a su médico antes de usar Intrarosa,

- Si tiene o ha tenido **cáncer de mama**, o sospecha que puede tenerlo;
- Si tiene o ha tenido **cáncer sensible a los estrógenos**, como cáncer del revestimiento del útero (endometrio), o sospecha que puede tenerlo;
- Si sufre cualquier **sangrado vaginal de origen desconocido**;
- Si tiene un **engrosamiento excesivo del revestimiento del útero** (hiperplasia endometrial) que no está siendo tratado;
- Si tiene o ha tenido un coágulo sanguíneo en una vena (trombosis), ya sea en las piernas (trombosis venosa profunda) o en los pulmones (embolia pulmonar);
- Si padece algún trastorno de la coagulación (como deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina);
- Si tiene o ha tenido recientemente una enfermedad provocada por coágulos sanguíneos en las arterias, como un infarto de miocardio, un accidente vascular cerebral o una angina de pecho.
- Si tiene o ha tenido una **enfermedad del hígado** y los análisis de la función hepática todavía no se han normalizado;
- Si tiene un raro trastorno sanguíneo de transmisión hereditaria denominado «porfiria»;
- Si es **alérgica** a la **prasterona** o a cualquiera de los demás ingredientes de este medicamento (indicados en la sección 6 «Contenido del envase e información adicional»).

Si alguno de estos trastornos aparece por primera vez mientras está usando Intrarosa, suspenda el tratamiento y consulte a su médico inmediatamente.

### **Advertencias y precauciones**

#### **Cuándo tener especial cuidado con Intrarosa**

Informe a su médico si alguna vez ha tenido alguno de los siguientes problemas, antes de iniciar el tratamiento, ya que pueden reaparecer o empeorar durante el tratamiento con Intrarosa. Si es el caso, debe acudir a su médico con más frecuencia para revisiones:

- fibromas en el útero;
- crecimiento del revestimiento uterino fuera del útero (endometriosis) o antecedentes de engrosamiento excesivo del revestimiento uterino (hiperplasia endometrial);
- antecedentes de formación de coágulos sanguíneos (ver «Coágulos sanguíneos en una vena (trombosis)»);
- aumento del riesgo de sufrir un cáncer sensible a los estrógenos (como haber tenido una madre, hermana o abuela que hayan padecido un cáncer de mama);
- tensión arterial alta;
- trastornos del hígado, como un tumor hepático benigno;
- diabetes;
- cálculos en la vesícula biliar;
- migraña o dolores de cabeza (fuertes);
- una enfermedad del sistema inmunitario que afecta a muchos órganos del cuerpo (lupus eritematoso sistémico, LES);
- epilepsia;
- asma;
- una enfermedad que afecta a la membrana del tímpano y a la audición (otosclerosis);
- un nivel muy alto de grasa en la sangre (triglicéridos);
- retención de líquidos debido a problemas de corazón o de riñón.

## **Deje de tomar Intrarosa y acuda al médico inmediatamente**

Si observa cualquiera de los siguientes síntomas al utilizar la THS:

- cualquiera de los trastornos mencionados en la sección «No utilice Intrarosa»;
- coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos (ictericia). Pueden ser síntomas de una enfermedad del hígado;
- si se queda embarazada;
- un gran aumento de la presión arterial (con síntomas como dolor de cabeza, cansancio, mareos);
- dolor de cabeza tipo migraña, que puede presentarse por primera vez;
- si nota síntomas de un coágulo sanguíneo, como:
  - inflamación con dolor y enrojecimiento de las piernas;
  - dolor súbito en el pecho;
  - dificultad para respirar.

Para más información, ver «Coágulos sanguíneos en una vena (trombosis)».

**Nota:** Intrarosa no es un anticonceptivo. Si han transcurrido menos de 12 meses desde la última menstruación o si tiene menos de 50 años, es posible que tenga que seguir utilizando métodos anticonceptivos para no quedarse embarazada. Pida consejo a su médico.

## **THS y cáncer**

Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de cáncer.

### **Engrosamiento excesivo del revestimiento del útero (hiperplasia endometrial) y cáncer del revestimiento del útero (cáncer de endometrio)**

La administración prolongada de THS solo con estrógenos en comprimidos puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer del revestimiento del útero (endometrio). Intrarosa no estimula el crecimiento del endometrio, como demuestra la atrofia del revestimiento del útero en todas las mujeres tratadas con Intrarosa durante un año en los ensayos clínicos.

No está claro si existe algún riesgo cuando Intrarosa se utiliza para tratamientos a largo plazo (más de un año). Sin embargo, se ha demostrado que la absorción de Intrarosa en la sangre es muy pequeña, por lo que no es necesario añadir un progestágeno.

Si presenta sangrado o manchado vaginal, normalmente no es preocupante, pero debe concertar una visita con su médico. Puede ser una señal de que el endometrio se ha engrosado.

Los riesgos siguientes se relacionan con los medicamentos de THS que circulan en la sangre. Ahora bien, Intrarosa se utiliza para el tratamiento local de la vagina y la absorción en la sangre es muy pequeña. Es menos probable que los trastornos mencionados a continuación empeoren o reaparezcan durante el tratamiento con Intrarosa, pero debe acudir a su médico si está preocupada.

## **Cáncer de mama**

Los datos disponibles indican que la THS que combina estrógenos-progestágenos, y posiblemente también la THS con solo estrógenos, aumenta el riesgo de cáncer de mama. El riesgo adicional depende del tiempo que dure la THS. El aumento del riesgo se hace patente después de unos años de THS. Sin embargo, retorna a la normalidad a los pocos años (como máximo 5) de haber suspendido el tratamiento.

### **Examine sus mamas regularmente. Acuda al médico si nota cualquier cambio, como:**

- hoyuelos en la piel;
- cambios en los pezones;
- cualquier bulto que pueda ver o notar.

Además, le recomendamos que siga programas de detección precoz con mamografías cuando se le ofrezcan.

### **Cáncer de ovario**

El cáncer de ovario es raro, mucho más raro que el cáncer de mama. El uso de THS con solo estrógenos se ha asociado con un ligero aumento del riesgo de cáncer de ovario.

El riesgo de cáncer de ovario varía con la edad. Por ejemplo, en mujeres de 50 a 54 años que no reciben THS, se diagnosticarán alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2000 mujeres en un periodo de 5 años. En mujeres que han recibido THS durante 5 años, se producirán alrededor de 3 casos por cada 2000 usuarias de THS (es decir, alrededor de 1 caso adicional).

Se han comunicado casos raros de cáncer de ovario y de mama en mujeres tratadas con 6,5 mg de prasterona durante 52 semanas.

### **Efecto de la THS sobre el corazón y la circulación**

Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con antecedentes de enfermedades tromboembólicas, hipertensión no controlada o enfermedades del corazón.

### **Coágulos sanguíneos en una vena (trombosis)**

El riesgo de coágulos sanguíneos en las venas es aproximadamente de 1,3 a 3 veces superior en las usuarias de THS frente a las no usuarias, especialmente en el primer año de tratamiento.

Los coágulos sanguíneos pueden ser graves y si uno de ellos llega a los pulmones, puede provocar dolor en el pecho, dificultad para respirar, síncope o incluso la muerte.

La probabilidad de padecer coágulos sanguíneos será mayor con el aumento de la edad y si interviene uno de los siguientes factores. En caso de que alguna de estas situaciones pueda aplicarse a usted, informe a su médico:

- no puede caminar durante mucho tiempo debido a una intervención de cirugía mayor, lesión o enfermedad (ver también la sección 3, Si necesita someterse a una intervención quirúrgica);
- tiene un sobrepeso importante (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>);
- sufre un problema de coagulación sanguínea que necesita un tratamiento prolongado con medicación para prevenir los coágulos;
- algún familiar cercano ha tenido alguna vez un coágulo sanguíneo en piernas, pulmones u otros órganos;
- padece lupus eritematoso sistémico (LES);
- tiene cáncer.

Para ver los síntomas que provoca un coágulo sanguíneo, consulte la sección «Deje de tomar Intrarosa y acuda a su médico inmediatamente».

En los ensayos clínicos no se ha observado trombosis venosa profunda con prasterona intravaginal y el único caso de embolia pulmonar observado indica una incidencia menor con Intrarosa que en el grupo de placebo.

### *Comparación*

Se calcula que, durante un periodo de 5 años, un promedio de entre 4 y 7 de cada 1000 mujeres de alrededor a los 50 años de edad que no reciben THS presentarán un coágulo sanguíneo en una vena.

### **Enfermedad cardíaca (infarto de miocardio)/Hipertensión**

En las mujeres que reciben terapia solo con estrógenos no aumenta el riesgo de sufrir una enfermedad del corazón.

### **Accidente cerebrovascular**

El riesgo de sufrir un accidente vascular cerebral es aproximadamente 1,5 veces mayor en las usuarias de THS que en las no usuarias. El número de casos adicionales de accidente cerebrovascular debido al uso de THS aumenta con la edad.

No se han observado casos de accidente cerebrovascular con Intrarosa en los ensayos clínicos.

### *Comparación*

Se calcula que, durante un periodo de 5 años, un promedio de 8 de cada 1000 mujeres, de alrededor de 50 años, que no reciben THS sufrirán un accidente vascular cerebral. En las mujeres de alrededor de 50 años que están recibiendo THS, el número de casos será de 11 por cada 1000 usuarias durante un periodo de 5 años (es decir, 3 casos adicionales).

### **Otras condiciones**

- La THS no previene la pérdida de memoria. Existen algunos indicios de un mayor riesgo de pérdida de memoria en mujeres que comenzaron a usar THS después de los 65 años. Pida consejo a su médico.
- Puede presentar flujo vaginal debido a que la «base de grasa» se funde, y esto se añade al aumento de las secreciones vaginales debido al tratamiento. Si se produce flujo vaginal, no es necesario interrumpir la administración de Intrarosa.
- Intrarosa puede alterar los preservativos, diafragmas y capuchones cervicales de látex.
- Si tiene una infección vaginal, necesitará recibir un ciclo de antibióticos antes de tomar Intrarosa.

### **Niños y adolescentes**

Intrarosa solo se utiliza en mujeres adultas.

### **Otros medicamentos e Intrarosa**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No se dispone de datos de eficacia y seguridad en mujeres tratadas actualmente con tratamiento hormonal como: andrógenos, THS (estrógenos solos o combinados con progestágenos).

No se recomienda el uso de Intrarosa en combinación con THS (tratamiento con solo estrógenos, estrógenos-progestágenos o tratamiento con andrógenos) o con estrógenos vaginales.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

#### Embarazo y lactancia

Intrarosa solo debe utilizarse en mujeres posmenopáusicas. Si se queda embarazada, deje de tomar Intrarosa y consulte a su médico.

#### Fertilidad

Intrarosa está contraindicada en mujeres en edad fértil. No se sabe si este medicamento afecta a la fertilidad.

### **Conducción y uso de máquinas**

Intrarosa no afecta generalmente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

## **3. Cómo usar Intrarosa**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico intentará recetarle la dosis más baja para tratar sus síntomas durante el período más corto como sea necesario. Hable con su médico si cree que esta dosis es excesiva o insuficiente.

### Qué cantidad debe usar

Utilice un óvulo una vez al día, al acostarse.

### Cómo usar Intrarosa

Introduzca el óvulo en la vagina con el dedo o con un aplicador suministrado en el envase.

Lea cuidadosamente las instrucciones de uso de Intrarosa al final del prospecto antes de utilizar este medicamento.

### Durante cuánto tiempo se debe usar

Una vez iniciado su uso, acuda al médico al menos cada 6 meses para comprobar si tiene que seguir utilizando Intrarosa.

### **Si usa más Intrarosa de lo que debe**

Se recomienda una ducha vaginal.

### **Si olvidó usar Intrarosa**

Si olvidó usar un óvulo, insértese uno en cuanto se acuerde. Ahora bien, si faltan menos de 8 horas para la dosis siguiente, sáltese el óvulo olvidado.

No use dos óvulos para compensar la dosis olvidada.

### **Si necesita someterse a una intervención quirúrgica**

Si va a someterse a una intervención quirúrgica, informe al cirujano de que está usando Intrarosa. Es posible que tenga que dejar de usar Intrarosa entre 4 y 6 semanas antes de la operación para reducir el riesgo de un coágulo de sangre (ver sección 2, «Coágulos sanguíneos en una vena (trombosis)»). Pregunte a su médico cuándo puede empezar a usar Intrarosa de nuevo.

## **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Las siguientes enfermedades se observan con más frecuencia en mujeres que utilizan medicamentos de THS que circulan en la sangre, en comparación con las mujeres que no utilizan THS. Estos riesgos se aplican menos a los tratamientos con estrógenos administrados por vía vaginal:

- cáncer de mama;
- cáncer de ovarios;
- coágulos sanguíneos en las venas de las piernas o los pulmones (tromboembolismo venoso);
- accidente cerebrovascular;
- probable pérdida de memoria si se inicia la THS con más de 65 años de edad.

Para más información sobre estos efectos adversos, consulte la sección 2.

El efecto adverso comunicado con más frecuencia en los estudios clínicos fue el flujo vaginal. Esto se debe probablemente a que la grasa dura se funde y esto se añade al aumento esperado de las secreciones vaginales causado por el tratamiento. El flujo vaginal no obliga a interrumpir la administración de Intrarosa.

También se comunicaron los siguientes efectos adversos:

- frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas): citología vaginal anormal (en la mayoría de los casos, ASCUS o LGSIL), fluctuaciones del peso (aumento o disminución);
- poco frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas): pólipos cervicales o uterinos benignos, masa mamaria benigna.

Se han notificado los siguientes efectos adversos con THS que contienen estrógenos, pero no con Intrarosa, durante los ensayos clínicos:

- enfermedad de la vesícula biliar
- diversos trastornos cutáneos:
  - pigmentación de la piel, especialmente en la cara y el cuello, lo que se conoce como «paño del embarazo» (cloasma)
  - nódulos cutáneos rojos y dolorosos (eritema nodular)
  - erupción con úlceras o enrojecimientos en forma de diana (eritema multiforme)

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Intrarosa**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el blíster después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar por debajo de 30 °C.

No congelar.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Intrarosa**

- El principio activo es la prasterona. Cada óvulo contiene 6,5 mg de prasterona.
- El otro componente es la grasa dura (adepts solidus).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Intrarosa es un óvulo de color blanco o blanquecino, con forma de bala, de aproximadamente 28 mm de longitud y 9 mm de diámetro en su extremo más ancho.

El aplicador es de LDPE y colorante al 1 % (dióxido de titanio).

Se presenta en envases blíster que contienen 28 óvulos con 6 aplicadores.

## **Titular de la autorización de comercialización**

Endoceutics S.A.  
Rue Belliard 40  
1040 Bruselas  
Bélgica

## **Responsable de la fabricación**

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

## **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)

**Fecha de la última revisión de este prospecto**

**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Instrucciones de uso de Intrarosa

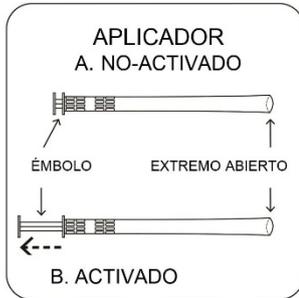
### Cómo debo utilizar Intrarosa

- Insértese un óvulo de prasterona en la vagina una vez al día al acostarse con un aplicador o con su dedo.

### Antes de empezar

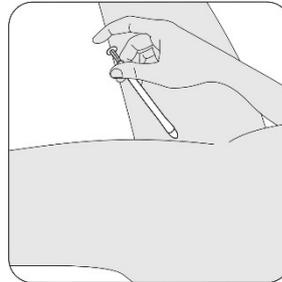
- Vacíe la vejiga y lávese las manos antes de manipular el óvulo y el aplicador.
- Saque un óvulo de su envoltura de la tira de 7 óvulos.

### A. Uso del aplicador



#### PASO 1

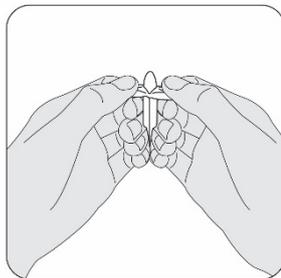
- 1A. Extraiga un aplicador del envase.
- 1B. Tire del émbolo hasta que se detenga para activar el aplicador. El aplicador debe activarse antes de su uso. Coloque el aplicador sobre una superficie limpia.



#### PASO 5

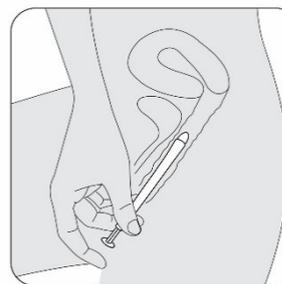
- Elija la posición que le resulte más cómoda para insertar el óvulo.

5a. Posición tumbada

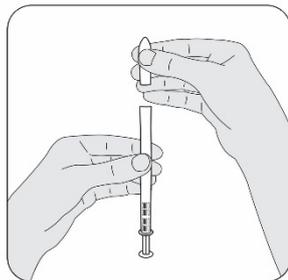


#### PASO 2

- Separe lentamente las lengüetas de plástico que recubren el óvulo sin dejar de sujetarlo con los dedos.
- Retire con cuidado el óvulo del envoltorio de plástico.
- Si se le cae el óvulo sobre una superficie no higiénica, cámbielo por uno nuevo.

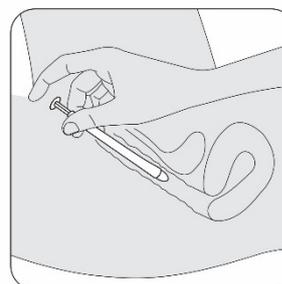


5b. Posición de pie



#### PASO 3

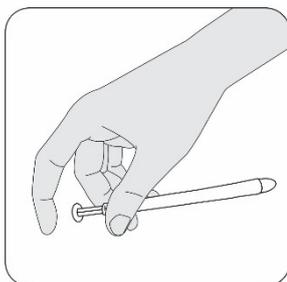
- Coloque el extremo plano del óvulo en el extremo abierto del aplicador activado tal como se muestra. Ahora ya puede introducirse el óvulo dentro de la vagina.



#### PASO 6

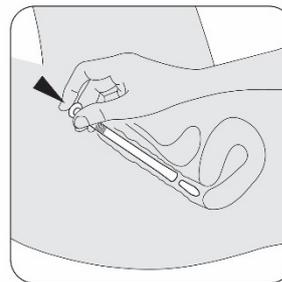
- Deslice suavemente el extremo del aplicador que contiene el óvulo en la vagina hasta donde pueda introducirlo cómodamente.

**No ejerza fuerza.**



#### PASO 4

- Sujete el aplicador entre los dedos pulgar y medio.
- Deje el dedo índice libre para presionar el émbolo del aplicador después de insertarse el aplicador en la vagina.



#### PASO 7

- Presione el émbolo del aplicador con el dedo índice para liberar el óvulo.
- Retire el aplicador. Lávelo o deséchelo después de usarlo durante una semana (se proporcionan dos aplicadores adicionales).
- Para lavar el aplicador:
  - Desmonte las piezas;
  - Enjuague las 2 piezas durante 30 segundos con agua corriente;
  - Limpie con una toallita de papel y vuelva a montarlo.

Manténgalo en un lugar limpio.

---

**B. Aplicación con el dedo**

Siga las instrucciones anteriores del paso 2 y, a continuación, insértese el óvulo en la vagina con un dedo hasta dónde pueda introducirlo cómodamente. **No ejerza fuerza.**

---

**ANEXO IV**

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS  
CONDICIONES  
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) para el informe final del estudio PASS impuesto no intervencionista para el medicamento mencionado anteriormente, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

Intrarosa (prasterona) se elimina de la lista de seguimiento adicional porque se ha cumplido la condición para la autorización de comercialización. Esto se relaciona con el PASS no intervencionista: Estudio de utilización de medicamentos (DUS) para describir las características iniciales y los patrones de utilización de las mujeres posmenopáusicas de la UE que inician el tratamiento con Intrarosa y para evaluar si los prescriptores de la UE cumplen con las contraindicaciones establecidas en el RCP de la UE.

Por lo tanto, se elimina del resumen de las características del producto y del prospecto la afirmación de que este medicamento está sujeto a un seguimiento adicional y que esto permitirá identificar rápidamente nueva información de seguridad, precedida por un triángulo negro equilátero invertido.

Además, el MAH aprovechó para introducir un cambio en la lista de representantes locales.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

Sobre la base de las conclusiones científicas de los resultados del estudio de los medicamentos mencionados anteriormente, el CHMP considera que la relación beneficio-riesgo de estos medicamentos no cambia, sujeto a los cambios propuestos a la información del producto.

El CHMP opina que deben modificarse las condiciones de la autorización de comercialización del medicamento mencionado anteriormente.