

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Intrarosa 6,5 mg ovule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ovule contient 6,5 mg de prastérone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Ovule

Ovule blanc à blanc cassé, en forme de torpille, d'environ 28 mm de long et 9 mm de diamètre à l'extrémité la plus large.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Intrarosa est indiqué dans le traitement de l'atrophie vulvo-vaginale chez la femme ménopausée présentant des symptômes modérés à sévères.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 6,5 mg de prastérone (un ovule) administrée une fois par jour, au coucher.

Dans le traitement des symptômes de la ménopause, Intrarosa ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois tous les six mois. Le traitement par Intrarosa peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru.

Si la patiente a oublié de prendre une dose, celle-ci doit être prise dès que possible. Cependant, si la dose suivante doit être administrée dans moins de 8 heures, la patiente devra sauter l'ovule oublié. Ne pas prendre deux ovules pour compenser une dose oubliée.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est considéré nécessaire chez les femmes âgées.

Patientes présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique

Étant donné qu'Intrarosa agit localement au niveau du vagin, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les femmes ménopausées présentant une insuffisance rénale ou hépatique ou toute autre anomalie ou maladie systémique.

Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée d'Intrarosa chez les enfants de sexe féminin de tout âge dans l'indication de l'atrophie vulvo-vaginale liée à la ménopause.

Mode d'administration

Usage vaginal

Intrarosa peut être inséré dans le vagin avec le doigt ou avec un applicateur fourni dans l'emballage identifié.

L'ovule doit être introduit dans le vagin aussi loin que possible tout en étant confortable, sans forcer.

S'il est inséré avec un applicateur, il convient de suivre les étapes suivantes:

1. Avant utilisation, l'applicateur doit être activé (en tirant le piston vers l'arrière).
2. L'extrémité plate de l'ovule doit être placée dans l'extrémité ouverte de l'applicateur activé.
3. L'applicateur doit être inséré dans le vagin aussi loin que possible tout en étant confortable, sans forcer.
4. Le piston de l'applicateur doit être poussé afin de libérer l'ovule.
5. Il convient ensuite de retirer et démonter l'applicateur, de rincer les deux pièces de l'applicateur pendant 30 secondes sous l'eau courante, puis de les sécher à l'aide d'une lingette en papier avant de les réassembler. L'applicateur doit être conservé dans un endroit propre jusqu'à la prochaine utilisation.
6. Chaque applicateur doit être jeté après une semaine d'utilisation (deux applicateurs supplémentaires sont fournis).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'excipient mentionné à la rubrique 6.1 ;
- saignement génital non diagnostiqué ;
- cancer du sein connu ou suspecté ou antécédents de cancer du sein ;
- tumeurs malignes œstrogéno-dépendantes connues ou suspectées (par exemple, cancer de l'endomètre) ;
- hyperplasie endométriale non traitée ;
- affection hépatique aiguë ou antécédents d'affection hépatique tant que les résultats des tests hépatiques ne sont pas normalisés ;
- antécédents ou présence d'accident thromboembolique veineux (TEV) (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ;
- troubles thrombophiliques connus (par exemple, déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine, voir rubrique 4.4) ;
- accident thromboembolique artériel récent ou en évolution (par exemple, angor, infarctus du myocarde) ;
- porphyrie.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Dans le traitement des symptômes de la ménopause, Intrarosa ne doit être instauré que si les troubles sont perçus par la patiente comme altérant sa qualité de vie. Dans tous les cas, une réévaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée au moins une fois tous les six mois. Le traitement par Intrarosa peut être poursuivi tant que le bénéfice est supérieur au risque encouru, après un entretien avec le médecin.

Examen médical/suivi

Avant l'instauration d'un traitement par Intrarosa, les antécédents médicaux personnels et familiaux doivent être examinés en détail. L'examen physique (y compris pelvien et mammaire) doit se baser sur ces antécédents et sur les contre-indications ainsi que sur les mises en garde spéciales et précautions d'emploi selon la décision du médecin. Durant le traitement, la nature et fréquence des contrôles

périodiques doivent être adaptés à chaque femme concernée. Les femmes doivent être informées que les changements observés au niveau des seins doivent être signalés à leur médecin (voir la rubrique «Cancer du sein» ci-après). Des examens comprenant des frottis cervicaux (Pap) et des mesures de tension artérielle doivent être effectués conformément aux pratiques de dépistage communément acceptées, et modifiés en fonction des besoins cliniques de chaque patiente.

Situations nécessitant une surveillance

- Si l'une des situations suivantes est présente, est survenue précédemment et/ou s'est aggravée au cours d'une grossesse ou d'un précédent traitement hormonal, la patiente devra être étroitement surveillée. Les situations suivantes peuvent réapparaître ou s'aggraver au cours d'un traitement par Intrarosa, en particulier:
 - léiomyome (fibromes utérins) ou endométriose
 - facteurs de risque thromboembolique (voir ci-après)
 - facteurs de risque de tumeurs oestrogéno-dépendantes, par exemple, 1^{er} degré d'hérédité pour le cancer du sein
 - hypertension
 - troubles hépatiques (par exemple, adénome hépatique)
 - diabète sucré avec ou sans complications vasculaires
 - lithiase biliaire
 - migraine ou céphalée (sévère)
 - lupus érythémateux disséminé
 - antécédents d'hyperplasie endométriale (voir ci-après)
 - épilepsie
 - asthme
 - otospongiose

Motifs d'arrêt immédiat du traitement

Le traitement doit être interrompu en cas de découverte d'une contre-indication ou dans l'une des situations suivantes:

- ictère ou détérioration de la fonction hépatique
- augmentation significative de la tension artérielle
- céphalée de type migraine inhabituelle
- grossesse.

Hyperplasie endométriale et cancer de l'endomètre

- L'œstrogène est un métabolite de la prastérone. Chez les femmes non hystérectomisées, le risque d'hyperplasie endométriale et de cancer de l'endomètre augmente lorsque des œstrogènes exogènes sont administrés sur des périodes prolongées. Aucun cas d'hyperplasie endométriale n'a été signalé chez les femmes traitées durant 52 semaines au cours des études cliniques. Intrarosa n'a pas été étudié chez les femmes atteintes d'hyperplasie endométriale.
- Dans le contexte de produits à base d'œstrogènes pour application vaginale dont l'exposition systémique aux œstrogènes reste dans les valeurs normales post-ménopausiques, il n'est pas recommandé d'ajouter un progestatif.
- La sécurité endométriale de la prastérone administrée localement par voie vaginale à long terme n'a pas été étudiée sur une période supérieure à un an. Par conséquent, si le traitement est répété, il convient de le réévaluer au moins une fois par an.
- Si des saignements ou du «spotting» surviennent pendant le traitement, la cause doit être investiguée. Cette démarche peut nécessiter une biopsie endométriale afin d'exclure une pathologie maligne de l'endomètre.
- Une stimulation par des œstrogènes seuls peut entraîner une transformation pré maligne ou maligne des foyers résiduels d'endométriose. En conséquence, il est conseillé de prendre des précautions en cas d'utilisation de ce produit chez des femmes hystérectomisées suite à une endométriose, surtout si elles ont une endométriose résiduelle, car l'administration intravaginale de prastérone n'a pas été étudiée chez les femmes ayant une endométriose.

La prastérone est métabolisée en composés œstrogéniques. Les risques ci-après ont été associés à un traitement hormonal de substitution (THS) systémique et s'appliquent dans une moindre mesure aux produits à base d'œstrogènes pour application vaginale pour lesquels l'exposition systémique aux œstrogènes reste dans les valeurs normales post-ménopausiques. Cependant, ces risques doivent être pris en compte en cas d'utilisation prolongée ou répétée du produit.

Cancer du sein

L'ensemble des données disponibles suggère un risque accru de cancer du sein chez les femmes prenant un traitement œstroprogestatif, et potentiellement aussi chez celles prenant un THS systémique à base d'œstrogènes seuls, ce risque étant dépendant de la durée du traitement. L'augmentation du risque devient significative après quelques années d'utilisation mais revient à la normale après quelques années (au plus cinq ans) d'interruption du traitement.

Intrarosa n'a pas été étudié chez les femmes atteintes d'un cancer du sein ou ayant des antécédents de cancer du sein. Un cas de cancer du sein à la semaine 52 a été rapporté pour 1196 femmes exposées à une dose de 6,5 mg, soit un taux d'incidence inférieur à celui observé dans la population générale du même âge.

Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est beaucoup plus rare que le cancer du sein. Les données épidémiologiques provenant d'une importante méta-analyse suggèrent une légère augmentation du risque chez les femmes prenant un THS systémique à base d'œstrogènes seuls, qui apparaît dans les cinq ans suivant le début de l'utilisation du produit et diminue progressivement après l'arrêt du traitement.

Intrarosa n'a pas été étudié chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire ou ayant des antécédents de cancer de l'ovaire. Un cas de cancer de l'ovaire a été rapporté sur 1196 femmes exposées à une dose de 6,5 mg, soit un taux d'incidence supérieur à celui observé dans la population générale du même âge. Il est à noter que, dans ce cas, la maladie était présente avant le début du traitement et que la femme concernée était porteuse d'une mutation BRCA1.

Frottis cervical (Pap) anormal

Intrarosa n'a pas été étudié chez les femmes présentant un frottis cervical anormal [Cellules malpighiennes atypiques de signification non précisée (ASCUS)] ou pire. Des cas de frottis cervicaux (Pap) anormaux correspondant à un ASCUS ou à une lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (LSIL) ont été rapportés chez des femmes recevant une dose de 6,5 mg (événement fréquent).

Thromboembolie veineuse

Intrarosa n'a pas été étudié chez la femme présentant une maladie thromboembolique veineuse en cours ou passée.

- Un THS systémique est associé à un risque de 1,3 à 3 fois supérieur de développer une thromboembolie veineuse (TEV), c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La survenue d'un tel événement est plus probable au cours de la première année de THS que par la suite (voir rubrique 4.8).
- Les patientes atteintes de thrombophilie connue ont un risque accru de TEV et le THS peut accroître ce risque. Par conséquent, le THS est contre-indiqué chez ces patientes (voir rubrique 4.3).
- Les facteurs de risque généralement reconnus pour la TEV incluent la prise d'œstrogènes, un âge avancé, une chirurgie majeure, une immobilisation prolongée, l'obésité (IMC > 30 kg/m²), la période de grossesse/post-partum, un lupus érythémateux disséminé (LED) et un cancer. Il n'existe pas de consensus sur le lien possible entre varices et TEV. Comme chez tous les patients ayant subi une opération, des mesures prophylactiques doivent être prises afin d'éviter le développement d'une TEV à la suite de la chirurgie. Si une immobilisation

prolongée doit suivre une intervention chirurgicale programmée, une interruption temporaire du THS 4 à 6 semaines avant l'intervention est recommandée. Le traitement ne sera réinstauré que lorsque la patiente aura repris une mobilité normale.

- Chez les femmes qui n'ont pas d'antécédent personnel de TEV mais un parent proche ayant eu des antécédents de thrombose à un jeune âge, le dépistage peut être proposé avec une information éclairée sur ses limites (seuls certains types de troubles thrombophiliques sont identifiés lors de ces examens de dépistage).

Si un trouble thrombophilique lié à des thromboses chez des membres de la famille est identifié, ou si ce trouble est «sévère» (par exemple, déficit en antithrombine, en protéine S ou en protéine C ou une combinaison de troubles), le THS est contre-indiqué.

- Chez les femmes sous traitement anticoagulant chronique, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation du THS doit être soigneusement évalué.
- Si une TEV se développe après la mise en place du traitement, Intrarosa doit être arrêté. Les patientes doivent être avisées de contacter immédiatement leur médecin si elles constatent l'apparition d'un symptôme évoquant la thromboembolie (par exemple, gonflement douloureux d'une jambe, douleur soudaine dans la poitrine, dyspnée).

Au cours des études cliniques, un cas d'embolie pulmonaire a été rapporté dans le groupe recevant une dose de 6,5 mg et un dans le groupe recevant un placebo.

Maladie coronarienne (MC)/hypertension

Intrarosa n'a pas été étudié chez les femmes présentant une hypertension non contrôlée (tension artérielle supérieure à 140/90 mmHg) ou une maladie cardiovasculaire. Des cas peu fréquents d'hypertension ont été rapportés dans les études cliniques à des taux d'incidence similaires dans les deux groupes (6,5 mg de prastérone et placebo). Aucun cas de maladie coronarienne n'a été rapporté au cours des études cliniques.

Accident vasculaire cérébral ischémique

Le traitement systémique à base d'œstrogènes seuls est associé à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque d'AVC ischémique. Le risque relatif n'évolue pas avec l'âge ou le temps depuis la ménopause. Cependant, sachant que le risque de base d'AVC est fortement lié à l'âge, le risque absolu d'AVC chez les femmes utilisant le THS augmentera avec l'âge (voir rubrique 4.8).

Intrarosa n'a pas été étudié chez les femmes présentant une maladie thromboembolique artérielle en cours ou antérieure. Aucun cas de maladie thromboembolique artérielle n'a été signalé au cours des études cliniques.

Autres maladies observées avec le THS

- Les œstrogènes peuvent causer une rétention hydrique, de ce fait, les patientes présentant une insuffisance cardiaque ou rénale doivent être surveillées étroitement.
- Les femmes présentant une hypertriglycéridémie préexistante doivent être suivies de près lors du traitement substitutif par œstrogène ou du THS, car de rares cas d'augmentation des triglycérides plasmatiques menant à une pancréatite ont été observés sous œstrogénothérapie.
- Les œstrogènes font augmenter la globuline liant la thyroxine (TBG, thyroxine-binding globulin), entraînant une augmentation du taux total d'hormone thyroïdienne en circulation mesuré par le taux d'iode lié aux protéines (PBI, protein-bound iodine), les niveaux de T4 (sur colonne ou par dosage radio-immunologique) ou les niveaux de T3 (par dosage radio-immunologique). L'absorption de T3 sur résine est réduite, ce qui reflète l'augmentation de la TBG. Les concentrations des fractions libres de T4 et de T3 sont inchangées. Les taux sériques d'autres protéines de liaison telles que la CBG (corticoid binding globulin) et la SHBG (sex-hormone binding globulin) peuvent être augmentés entraînant, respectivement, une augmentation des taux circulants de corticostéroïdes et de stéroïdes sexuels. Les concentrations des fractions actives ou libres des hormones restent inchangées. Les autres protéines plasmatiques peuvent être augmentées (angiotensinogène/substrat de la rénine, alpha-I-antitrypsine, céruloplasmine).

- L'utilisation du THS n'améliore pas les fonctions cognitives. Certaines données suggèrent un risque accru de démence probable chez les femmes qui commencent à prendre en continu un THS combiné ou œstrogénique seul après l'âge de 65 ans.

Aucune de ces situations médicales n'a été observée avec Intrarosa lors des études cliniques. Les femmes présentant une infection vaginale doivent recevoir un traitement antimicrobien approprié avant de commencer à prendre Intrarosa.

En raison de la fonte de la base de graisse solide ainsi que de l'augmentation prévisible des sécrétions vaginales due au traitement, des pertes vaginales peuvent apparaître, mais ne nécessitent pas l'arrêt d'Intrarosa (voir rubrique 4.8).

L'utilisation d'Intrarosa doit être évitée avec un préservatif, un diaphragme ou une cape cervicale en latex, car le matériau peut être endommagé par la préparation.

Intrarosa n'a pas été étudié chez les femmes sous traitement hormonal: THS (œstrogènes seuls ou œstroprogestatif) ou traitement avec androgènes.

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

L'utilisation concomitante avec un THS (œstrogènes seuls ou œstroprogestatif, ou traitement avec androgènes) ou avec des œstrogènes par voie vaginale n'a pas été étudiée et n'est donc pas recommandée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Intrarosa n'est pas indiqué chez la femme avant la ménopause, en âge de procréer, y compris chez la femme enceinte.

En cas de survenue d'une grossesse au cours du traitement par Intrarosa, le traitement doit être interrompu immédiatement. Il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Intrarosa chez les femmes enceintes.

Aucune étude n'a été réalisée chez l'animal en matière de reprotoxicité (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'humain est inconnu.

Allaitement

Intrarosa n'est pas indiqué durant l'allaitement.

Fertilité

Intrarosa n'est pas indiqué chez la femme fertile.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus couramment observé a été les pertes vaginales. Ceci s'explique par la fonte de la graisse solide utilisée comme excipient, qui s'ajoute à une augmentation prévisible des sécrétions

vaginales en raison du traitement. L'interruption d'Intrarosa n'est pas nécessaire en cas de pertes vaginales (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés lors des études cliniques avec des ovules de 6,5 mg de prastérone sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 : Effets indésirables observés lors des études cliniques avec des ovules de 6,5 mg de prastérone

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pertes au site d'application	-
Affections des organes de reproduction et du sein	Frottis cervical anormal (principalement ASCUS ou LGSIL)	Polypes cervicaux/utérins Masse au sein (bénigne)
Investigations	Fluctuation du poids	-

Risque de cancer du sein

- Une augmentation jusqu'à 2 fois du risque de cancer du sein a été rapportée chez les femmes ayant pris une association œstroprogestative pendant plus de cinq ans.
- L'augmentation du risque est nettement plus faible chez les utilisatrices d'œstrogènes seuls comparativement aux utilisatrices d'associations œstroprogestatives.
- Le niveau de risque est dépendant de la durée du traitement (voir rubrique 4.4).
- Les résultats de la plus grande étude randomisée contrôlée contre placebo (étude WHI) et de l'étude épidémiologique la plus grande (MWS) sont présentés ci-après.

Étude «Million Women» – Estimation du risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement

Tranche d'âge (ans)	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 patientes n'ayant jamais pris de THS sur une période de 5 ans*1	Risque relatif et IC à 95 %#	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %)
THS par œstrogènes seuls			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

#Risque relatif global. Le risque relatif n'est pas constant mais augmente avec la durée du traitement.

Remarque: étant donné que l'incidence de base du cancer du sein diffère selon les pays de l'Union européenne (UE), le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein variera proportionnellement.

1 *Issu des taux d'incidence de base dans les pays développés

Études WHI (Women Health Initiative) aux États-Unis – risque additionnel de cancer du sein après 5 ans de traitement

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur une période de 5 ans (IC à 95 %)
Œstrogènes conjugués équins seuls			
50-79	21	0,8 (0,7 – 1,0)	-4 (-6 – 0)* ²

Cancer de l'ovaire

L'utilisation d'un THS à base d'œstrogènes seuls ou d'une association œstroprogestative a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire (voir rubrique 4.4).

Une méta-analyse portant sur 52 études épidémiologiques a signalé un risque accru de cancer de l'ovaire chez les femmes prenant actuellement un THS par rapport aux femmes n'en ayant jamais pris (RR 1,43 ; IC 95 % 1,31-1,56). Chez les femmes de 50 à 54 ans, prendre un THS pendant cinq ans entraîne l'apparition d'environ un cas supplémentaire pour 2000 utilisatrices. Chez les femmes de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer de l'ovaire sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans.

Risque thromboembolique veineux

L'utilisation d'un THS est associée à un risque relatif de 1,3 à 3 fois supérieur de développer une TEV, c'est-à-dire une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. La probabilité d'un tel événement est plus élevée au cours de la première année d'utilisation du traitement hormonal (voir rubrique 4.4). Les résultats des études WHI sont présentés ci-après:

Études WHI – Risque additionnel de TEV sur 5 ans de traitement

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS
Œstrogènes oraux seuls*³			
50-59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 – 10)

Risque de maladie coronarienne

- Le risque de maladie coronarienne est légèrement augmenté chez les utilisatrices de THS œstroprogestatif au-delà de 60 ans (voir rubrique 4.4).

Risque d'accident vasculaire cérébral ischémique

- L'utilisation d'un THS à base d'œstrogènes seuls ou d'une association œstroprogestative est associée à une augmentation jusqu'à 1,5 fois du risque relatif d'AVC ischémique. Le risque d'AVC hémorragique n'est pas augmenté lors de l'utilisation d'un THS.
- Ce risque relatif ne dépend pas de l'âge ni de la durée du traitement, mais comme le risque de base est fortement lié à l'âge, le risque global d'AVC chez les femmes utilisant un THS augmente avec l'âge, voir rubrique 4.4.

² *Étude WHI chez les femmes hystérectomisées, n'ayant pas montré d'augmentation du risque de cancer du sein

³ *Étude menée chez des femmes hystérectomisées

Études WHI combinées – Risque additionnel d'accident vasculaire ischémique*4 sur 5 ans d'utilisation

Tranche d'âge (ans)	Incidence pour 1000 femmes dans le bras placebo sur 5 ans	Risque relatif et IC à 95 %	Nombre de cas supplémentaires pour 1000 utilisatrices de THS sur 5 ans
50-59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1-5)

D'autres effets indésirables ont été rapportés lors de l'administration d'un traitement œstroprogestatif:

- *Maladie de la vésicule biliaire.*
- *Affections cutanées et sous-cutanées: chloasma, érythème polymorphe, érythème noueux, purpura vasculaire.*
- *Démence probable après 65 ans (voir rubrique 4.4).*

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

En cas de surdosage, une douche vaginale est recommandée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Autres hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale, Code ATC: G03XX01.

Mécanisme d'action

Intrarosa contient le principe actif prastérone, soit la déhydroépiandrostérone (DHEA), qui est identique sur les plans biochimique et biologique à la DHEA humaine endogène, un précurseur de stéroïde inactif en soi et qui est converti en œstrogènes et en androgènes. Intrarosa est donc différent des préparations à base d'œstrogènes en ce qu'il produit également des métabolites d'androgènes.

On observe une augmentation, liée aux œstrogènes, du nombre de cellules superficielles et intermédiaires et une réduction du nombre de cellules parabasales dans la muqueuse vaginale. De plus, le pH vaginal diminue et se rapproche de la normale, ce qui facilite le développement de la flore bactérienne normale.

Efficacité clinique

Réponses physiologiques (mesures objectives)

Des données relatives à l'efficacité ont été obtenues à l'issue de deux études pivots de phase III, randomisés, en double insu, contrôlés contre placebo et multicentriques menés aux États-Unis et au Canada (ERC-231/Étude 1 et ERC-238/Étude 2) chez des femmes ménopausées de 40 à 80 ans (âge moyen = 58,6 ans dans l'étude 1 et 59,5 ans dans l'étude 2) et présentant une atrophie vulvo-vaginale (AVV). Avant l'initiation du traitement, les femmes présentaient ≤ 5,0 % de cellules superficielles dans leur frottis vaginal, un pH vaginal > 5,0 et leur symptôme le plus gênant (SPG) lié à l'AVV était une dyspareunie (modérée à sévère). Après 12 semaines de traitement quotidien avec un ovule de

4 *Il n'a pas été fait de distinction entre les AVC ischémiques et hémorragiques

6,5 mg de prastérone (n=81 dans l'étude 1 et n=325 dans l'étude 2), en comparaison avec un traitement placebo (n=77 dans l'étude 1 et n=157 dans l'étude 2), une amélioration significative a été observée par rapport à avant l'initiation du traitement au niveau des 3 critères d'évaluation co-primaires comparés au placebo dans les deux études, à savoir une augmentation du pourcentage de cellules superficielles (p<0,0001), une diminution du pourcentage de cellules parabasales (p<0,0001), et une diminution du pH vaginal (p<0,0001).

Symptômes (mesures subjectives)

Le SPG dyspareunie (critère d'évaluation co-primaire) a été évalué avant l'initiation du traitement et après 12 semaines au moyen du score de gravité suivant : nul=0, faible=1, modéré=2, grave=3. Le tableau 2 indique l'évolution moyenne du score de gravité du SPG dyspareunie après 12 semaines et les tests statistiques associés aux différences par rapport au placebo dans l'étude 1 (ERC-231) et l'étude 2 (ERC-238).

Tableau 2: Analyse d'efficacité primaire - Évolution du symptôme le plus gênant, dyspareunie, entre l'initiation du traitement et la semaine 12 (population ITT ; LOCF)

Étude	Dyspareunie		
	Intrarosa 6,5 mg	Placebo	Valeur p
Étude 1	-1,27	-0,87	0,0132
Étude 2	-1,42	-1,06	0,0002

Le tableau 3 montre le pourcentage de sujets ayant rapporté une modification de leur SPG dyspareunie entre l'initiation du traitement et la semaine 12. Le terme «amélioration» est défini par la réduction du score de gravité de 1 point ou plus. Le terme «soulagement» est défini par l'absence de symptômes ou des symptômes légers à la semaine 12. La notion d'«amélioration substantielle» est limitée aux patientes présentant un SPG modéré ou grave au départ et qui sont passées d'un niveau grave à léger, ou de grave ou modéré à nul.

Tableau 3: Pourcentage de patientes présentant une amélioration, un soulagement ou une amélioration substantielle du SPG dyspareunie après 12 semaines d'Intrarosa par rapport au placebo (ITT, LOCF)

	Amélioration		Soulagement		Amélioration substantielle	
	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo	Intrarosa	Placebo
Étude 1 (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 %
Étude 2 (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 %

Sécurité clinique

Outre les deux études cliniques principales de phase III, menées sur 12 semaines, les données de sécurité d'Intrarosa ont également été obtenues à partir d'une étude de sécurité ouverte non comparative sur un an.

Des cas de cancer du sein et de l'ovaire ont été rapportés chez les femmes traitées avec 6,5 mg de prastérone durant 52 semaines (voir rubrique 4.4).

Des cas de frottis cervicaux anormaux correspondant soit à ASCUS ou LSIL ont été rapportés comme événements fréquents chez les femmes traitées par Intrarosa pendant 52 semaines (voir rubrique 4.4).

Sécurité pour l'endomètre

Sur les 389 biopsies de l'endomètre évaluables en fin d'étude, prélevées au terme de 52 semaines de traitement par Intrarosa, aucune anomalie histologique n'a été rapportée sur les biopsies.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Intrarosa dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La prastérone administrée dans le vagin est un précurseur inactif qui pénètre dans les cellules vaginales et est converti de manière intracellulaire en petites quantités d'œstrogènes et d'androgènes spécifiques aux cellules, en fonction du niveau d'enzymes exprimées dans chaque type de cellule. Les effets bénéfiques sur les symptômes et les signes de l'atrophie vulvo-vaginale sont exercés à travers l'activation des récepteurs vaginaux œstrogéniques et androgéniques.

Dans une étude menée chez des femmes ménopausées, l'administration d'un ovule d'Intrarosa une fois par jour pendant 7 jours a résulté en une C_{max} de prastérone moyenne et une aire sous la courbe de 0 à 24 heures (AUC_{0-24}) au jour 7 de 4,4 ng/mL et 56,2 ng h/mL, respectivement, soit des valeurs significativement supérieures à celles du groupe recevant un placebo (tableau 4; figure 1). Les C_{max} et AUC_{0-24} des métabolites testostérone et œstradiol étaient également légèrement plus élevées chez les femmes recevant l'ovule d'Intrarosa que chez le groupe recevant le placebo, mais toutes les valeurs se maintenaient dans les valeurs normales observées chez les femmes ménopausées (< 10 pg œstradiol/mL ; < 0,26 ng testostérone/mL) telles que mesurées par des tests de spectrométrie de masse validés, que ce soit pour les échantillons de l'étude ou pour les valeurs de référence.

Tableau 4: C_{max} et AUC_{0-24} de prastérone, testostérone et œstradiol au jour 7 après administration quotidienne de placebo ou d'Intrarosa (moyenne \pm E.T.)

		Placebo (N=9)	Intrarosa (N=10)
Prastérone	C_{max} (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)
Testostérone	C_{max} (ng/mL)	0,12 (\pm 0,04) ¹	0,15 (\pm 0,05)
	AUC_{0-24} (ng·h/mL)	2,58 (\pm 0,94) ¹	2,79 (\pm 0,94)
Œstradiol	C_{max} (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)

¹ : N = 8

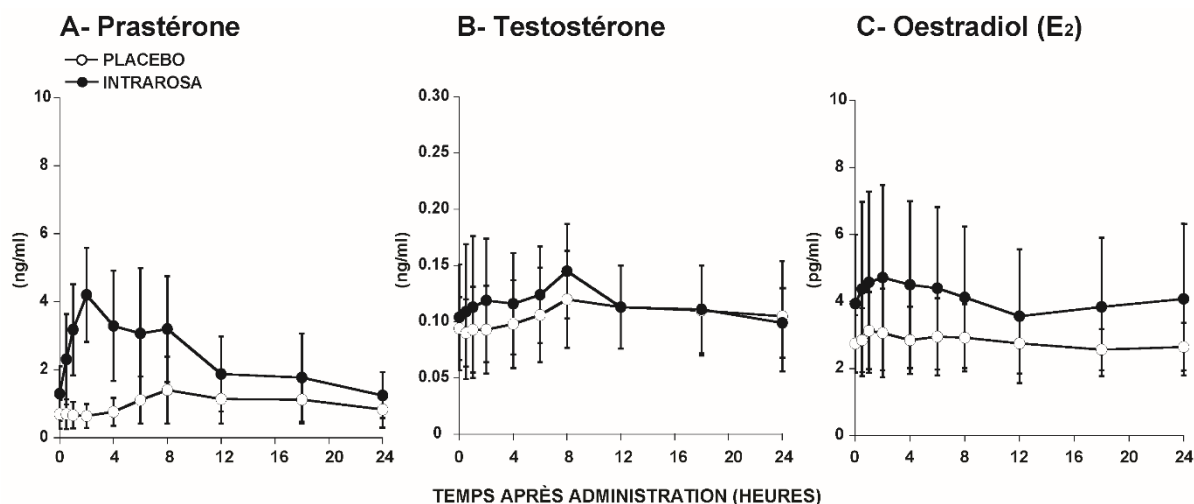


Figure 1: Concentrations sériques de prastérone (A), de testostérone (B) et d'œstradiol (C) mesurées sur 24 heures au jour 7 après administration quotidienne de placebo ou d'Intrarosa (moyenne ± E.T.)

Distribution

La distribution de la prastérone (exogène) intravaginale a principalement lieu au niveau local, mais un certain niveau d'augmentation de l'exposition systémique est observé en particulier pour les métabolites, tout en restant dans les valeurs normales.

Biotransformation

La prastérone exogène est métabolisée de la même manière que la prastérone endogène. Le métabolisme systémique n'a pas été étudié dans cette application.

Élimination

L'élimination systémique n'a pas été étudiée de manière spécifique pour cette application.

5.3 Données de sécurité préclinique

La prastérone n'a pas présenté d'effets mutagènes ou clastogènes dans une batterie standard d'études *in vitro* et *in vivo*.

Aucune étude de carcinogenèse et de toxicité sur la reproduction et le développement n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Graisse dure (adepts solidus)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C

Ne pas congeler

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette composée d'une couche extérieure de PVC et d'une couche intérieure de LDPE.

Applicateur composé de LDPE et de 1 % de colorant (dioxyde de titane).

Une boîte contient 28 ovules et 6 applicateurs.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelles
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1255/001

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

Date de première autorisation: 08 janvier 2018

Date du dernier renouvellement: 15 septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Basic Pharma Manufacturing B.V.
Burgemeester Lemmensstraat 352
6163 JT Geleen
PAYS-BAS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (TAMM) doit réaliser les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Intrarosa 6,5 mg ovule
prastérone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque ovule contient 6,5 mg de prastérone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Graisse dure (adepts solidus)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Ovule

28 ovules et 6 applicateurs

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Usage vaginal

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1255/001

13. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Intrarosa

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOFORMÉS**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Intrarosa 6,5 mg ovule
prastérone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Endoceutics

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT<CODES DON ET PRODUIT>

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE INTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Intrarosa 6,5 mg ovule
prastérone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque ovule contient 6,5 mg de prastérone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Graisse dure (adepts solidus)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Ovule
28 ovules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Usage vaginal

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

Ne pas congeler.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelles
Belgique

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1255/001

13. NUMÉRO DU LOT<, CODES DON ET PRODUIT>

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice: Information de l'utilisateur

Intrarosa 6,5 mg ovule prastérone

Veillez lire attentivement toute cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament a été prescrit pour vous uniquement. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce qu'Intrarosa et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Intrarosa
3. Comment utiliser Intrarosa
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Intrarosa
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Intrarosa et dans quel cas est-il utilisé?

Intrarosa contient le principe actif prastérone.

Dans quel cas Intrarosa est-il utilisé?

Intrarosa est utilisé pour le traitement des femmes ménopausées qui présentent des symptômes modérés à sévères d'atrophie vulvo-vaginale. Il vise à soulager les symptômes vaginaux de la ménopause, tels qu'une sécheresse ou une irritation. Ces symptômes, causés par une baisse du taux d'œstrogènes de votre organisme, se produisent naturellement après la ménopause.

Comment Intrarosa fonctionne-t-il?

La prastérone corrige les symptômes et les manifestations de l'atrophie vulvo-vaginale en remplaçant les œstrogènes qui sont normalement produits par les ovaires des femmes avant la ménopause. Intrarosa est inséré dans votre vagin de manière à ce que l'hormone soit libérée là où elle est nécessaire. Cela peut réduire l'inconfort au niveau du vagin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Intrarosa

L'utilisation d'un traitement hormonal substitutif (THS) comporte des risques qu'il convient de prendre en compte lors de la décision concernant l'instauration et la poursuite d'un tel traitement.

Il n'existe que peu de données en ce qui concerne le traitement de femmes présentant une ménopause précoce (en raison d'une insuffisance ovarienne ou d'une chirurgie). Si vous présentez une ménopause précoce, les risques liés au THS peuvent être différents. Veuillez en parler avec votre médecin.

Avant de commencer (ou de reprendre) un THS, votre médecin vous interrogera sur vos antécédents médicaux personnels et familiaux. Il pourra décider de procéder à un examen physique, qui peut inclure un examen de votre poitrine et/ou un examen gynécologique, si nécessaire.

Une fois que le traitement par Intrarosa est instauré, vous devez consulter votre médecin pour des contrôles réguliers (au moins une fois tous les 6 mois), lors desquels vous pourrez parler avec lui des bénéfices et des risques liés à la poursuite d’Intrarosa.

Faites examiner régulièrement vos seins en suivant les recommandations de votre médecin.

N’utilisez pas Intrarosa

si l’une des situations suivantes s’applique à votre cas. Si vous avez des doutes sur l’un des points ci-dessous, parlez-en à votre médecin avant de prendre Intrarosa,

- Si vous avez ou avez eu un **cancer du sein** ou s’il existe une suspicion que vous en soyez atteinte.
- Si vous êtes atteinte d’un **cancer sensible aux œstrogènes**, tel que le cancer de la muqueuse utérine (endomètre), ou s’il existe une suspicion que vous en soyez atteinte.
- Si vous présentez des **saignements vaginaux non expliqués**.
- Si vous présentez un **épaississement excessif de la muqueuse utérine** (hyperplasie endométriale) qui n’est pas en cours de traitement.
- Si vous avez actuellement ou avez déjà eu un caillot sanguin dans une veine (thrombose), notamment dans les jambes (thrombose veineuse profonde) ou dans les poumons (embolie pulmonaire).
- Si vous souffrez d’un trouble de la coagulation sanguine (notamment un déficit en protéine C, en protéine S ou en antithrombine).
- Si vous êtes atteinte ou avez été atteinte récemment d’une maladie causée par des caillots sanguins dans les artères, tels qu’une crise cardiaque, un AVC ou un angor.
- Si vous souffrez actuellement ou avez souffert d’une **maladie hépatique** et que vos tests de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.
- Si vous souffrez d’une maladie sanguine rare appelée la «porphyrie» qui se transmet dans les familles (maladie héréditaire).
- Si vous êtes **allergique** à la **prastérone** ou à l’un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6 « Contenu de l’emballage et autres informations »).

Si l’une des situations ci-dessus apparaît pour la première fois au cours de votre traitement par Intrarosa, arrêtez le traitement et consultez votre médecin immédiatement.

Avertissements et précautions

Dans quelles situations prendre des précautions particulières avec Intrarosa

Avant de commencer votre traitement, indiquez à votre médecin si vous avez déjà souffert de l’une des affections ci-après, car celles-ci sont susceptibles de récidiver ou de s’aggraver durant le traitement par Intrarosa. Dans un tel cas, faites réaliser des contrôles plus fréquents par votre médecin:

- fibromes dans votre utérus ;
- développement de muqueuse utérine en dehors de votre utérus (endométriose) ou antécédents de développement excessif de la muqueuse utérine (hyperplasie endométriale) ;
- risque accru de formation de caillots sanguins [voir «caillots sanguins dans une veine (thrombose)»] ;
- risque accru d’apparition d’un cancer œstrogéno-dépendant (par exemple, si votre mère, votre sœur ou votre grand-mère a eu un cancer du sein) ;
- hypertension artérielle ;
- une affection du foie, par exemple une tumeur bénigne du foie ;
- diabète ;
- calculs biliaires ;
- migraine ou (sévères) maux de tête ;
- une maladie du système immunitaire qui atteint de nombreux organes dans le corps (lupus érythémateux disséminé, LED) ;
- épilepsie ;

- asthme ;
- une maladie qui touche les tympans et l'audition (otospongiose) ;
- des taux très élevés de lipides dans votre sang (triglycérides) ;
- une rétention d'eau due à des problèmes cardiaques ou rénaux.

Arrêtez d'utiliser Intrarosa et consultez un médecin immédiatement

si vous constatez l'une des conditions suivantes pendant la prise du THS:

- si une condition indiquée à la section «N'utilisez pas Intrarosa» apparaît ;
- si vous observez un jaunissement de votre peau ou du blanc de vos yeux (ictère). Cela peut être un signe de maladie du foie ;
- si vous tombez enceinte ;
- si votre tension artérielle augmente de manière importante (les symptômes peuvent être des maux de tête, de la fatigue, des vertiges) ;
- si vous avez des maux de têtes migraineux apparaissant pour la première fois ;
- si vous observez des signes de caillot sanguin, tels que:
 - gonflement douloureux et rougeur au niveau des jambes ;
 - douleur thoracique soudaine ;
 - difficulté à respirer.

Pour plus d'informations, voir «caillots sanguins dans une veine (thrombose)».

Remarque: Intrarosa n'est pas un contraceptif. Si vos dernières menstruations remontent à moins de 12 mois ou que vous avez moins de 50 ans, il se peut que vous ayez encore besoin d'un mode de contraception pour éviter une grossesse. Demandez conseil à votre médecin.

THS et cancer

Intrarosa n'a pas été étudié chez les femmes atteintes d'un cancer ou ayant des antécédents de cancer.

Épaississement excessif de la muqueuse utérine (hyperplasie de l'endomètre) et cancer de la muqueuse utérine (cancer de l'endomètre)

La prise prolongée de comprimés de THS à base d'œstrogènes seuls peut accroître le risque de développer un cancer de la muqueuse utérine (l'endomètre). Intrarosa ne stimule pas l'endomètre, comme le prouve l'atrophie de la muqueuse utérine observée chez toutes les femmes traitées par Intrarosa durant un an au cours des études cliniques.

On ignore s'il existe un risque en cas d'utilisation d'Intrarosa dans des traitements à long terme (plus d'un an). Cependant, il a été démontré qu'Intrarosa est très faiblement absorbé dans le sang, si bien que l'ajout d'un progestatif n'est pas nécessaire.

Si vous présentez des saignements ou du «spotting», il n'y a généralement pas matière à s'inquiéter mais il est recommandé de consulter votre médecin. Cela peut indiquer un épaississement de votre endomètre.

Les risques ci-après s'appliquent aux médicaments de THS qui circulent dans le sang. Toutefois, Intrarosa est destiné au traitement local au niveau du vagin et son absorption dans le sang est très faible. Il est peu probable que les conditions indiquées ci-dessous s'aggravent ou récidivent lors du traitement par Intrarosa, mais il convient de consulter un médecin si vous êtes concernée.

Cancer du sein

Les données disponibles suggèrent que la prise d'un THS œstroprogestatif combiné et potentiellement aussi d'un THS à base d'œstrogènes seuls augmente le risque de cancer du sein. L'augmentation du risque dépend depuis combien de temps vous prenez le THS. Le risque additionnel devient évident au bout de quelques années. Cependant, il revient à la normale après avoir arrêté le traitement pendant quelques années (au plus cinq ans).

Contrôlez régulièrement vos seins. Consultez votre médecin si vous constatez l'un des changements suivants:

- présence de capitons au niveau de la peau ;
- modifications au niveau du mamelon ;
- toute masse que vous pouvez voir ou ressentir.

En outre, il est conseillé de participer aux programmes de dépistage par mammographie lorsqu'ils vous sont proposés.

Cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire est rare – beaucoup plus rare que le cancer du sein. L'utilisation d'un THS à base d'œstrogènes seuls a été associée à une légère augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

Le risque de cancer de l'ovaire varie en fonction de l'âge. Par exemple, chez les femmes de 50 à 54 ans qui ne prennent pas de THS, un diagnostic de cancer de l'ovaire sera posé chez environ 2 femmes sur 2000 sur une période de cinq ans. Chez les femmes ayant pris un THS pendant cinq ans, il y aura environ 3 cas sur 2000 utilisatrices (soit environ un cas supplémentaire).

De rares cas de cancer de l'ovaire et du sein ont été rapportés chez les femmes ayant reçu 6,5 mg de prastérone durant 52 semaines.

Effet du THS sur le cœur et la circulation sanguine

Intrarosa n'a pas été étudié chez la femme ayant des antécédents de maladies thromboemboliques, d'hypertension non contrôlée ou de maladie cardiaque.

Caillots sanguins dans une veine (thrombose)

Le risque de caillots sanguins dans les veines est multiplié par 1,3 à 3 chez les utilisatrices de THS par rapport aux non-utilisatrices, en particulier la première année de traitement.

Les caillots sanguins peuvent être un problème grave et si un caillot migre vers les poumons, il peut provoquer une douleur thoracique, un essoufflement, un évanouissement ou même le décès.

Les probabilités d'apparition d'un caillot sanguin dans vos veines augmentent lorsque vous vieillissez et si l'une des situations suivantes s'applique à votre cas. Informez votre médecin si vous êtes dans l'une des situations suivantes:

- vous êtes dans l'impossibilité de marcher longtemps en raison d'une chirurgie majeure, d'une blessure ou d'une maladie (voir aussi rubrique 3, «Si vous nécessitez une chirurgie»);
- vous souffrez d'un surpoids sévère (IMC > 30 kg/m²);
- vous présentez des troubles de la coagulation sanguine nécessitant un traitement à long terme par un médicament qui empêche la formation de caillots sanguins ;
- un de vos parents proches a déjà présenté un caillot sanguin dans la jambe, le poumon ou un autre organe ;
- vous souffrez de lupus érythémateux disséminé (LED) ;
- vous êtes atteinte d'un cancer.

Pour connaître les signes attribuables à un caillot sanguin, voir la rubrique «Arrêtez d'utiliser Intrarosa et consultez un médecin immédiatement».

Dans les études cliniques, aucun cas de thrombose veineuse profonde n'a été observé lors de la prise de prastérone intravaginale, mais un cas d'embolie pulmonaire s'est manifesté, ce qui correspond à une incidence plus faible sous Intrarosa que dans le groupe recevant le placebo.

Comparatif

Si l'on observe les femmes ayant la cinquantaine et ne prenant pas de THS, en moyenne, sur une période de cinq ans, 4 à 7 femmes sur 1000 développeront un caillot sanguin dans une veine.

Maladie cardiaque (crise cardiaque) / hypertension

Les femmes prenant un traitement à base d'œstrogènes seuls ne présentent pas un risque accru de développer une maladie cardiaque.

Accident vasculaire cérébral

Le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) est multiplié par 1,5 environ chez les utilisatrices de THS par rapport aux non-utilisatrices. Le nombre de cas supplémentaires d'AVC liés à l'utilisation d'un THS augmente avec l'âge.

Aucun cas d'AVC n'a été observé sous Intrarosa lors des études cliniques.

Comparatif

Si l'on observe les femmes ayant la cinquantaine et ne prenant pas de THS, en moyenne, huit femmes sur 1000 subiront un AVC sur une période de cinq ans. Chez les femmes de la cinquantaine prenant un THS, il y aura environ 11 cas sur 1000 utilisatrices sur cinq ans (soit trois cas supplémentaires).

Autres conditions

- L'utilisation d'un THS ne prévient pas les pertes de mémoire. Certaines données indiquent un risque accru de pertes de mémoire chez les femmes qui commencent à prendre un THS après l'âge de 65 ans. Demandez conseil à votre médecin.
- Vous pouvez présenter des pertes vaginales en raison de la fonte de la base de graisse solide, qui s'ajoute à l'augmentation des sécrétions vaginales liée au traitement. L'interruption du traitement par Intrarosa n'est pas nécessaire en cas de pertes vaginales.
- Intrarosa est susceptible de fragiliser les préservatifs, diaphragmes et capes cervicales composés de latex.
- Si vous présentez une infection vaginale, vous devrez prendre des antibiotiques avant d'utiliser Intrarosa.

Enfants et adolescents

Intrarosa est indiqué uniquement chez la femme adulte.

Autres médicaments et Intrarosa

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou seriez susceptible de prendre tout autre médicament.

Il n'existe aucune donnée disponible concernant l'efficacité et la sécurité chez les femmes recevant actuellement un traitement hormonal tel que androgènes ou THS (œstrogènes seuls ou en association avec des progestatifs).

L'utilisation d'Intrarosa en association avec un THS (œstrogènes seuls ou traitement œstroprogestatif, ou traitement androgénique) ou avec des œstrogènes par voie vaginale n'est pas recommandée.

Grossesse, allaitement et fertilité

Grossesse et allaitement

Intrarosa est indiqué uniquement chez la femme ménopausée. Si vous tombez enceinte, arrêtez d'utiliser Intrarosa et contactez votre médecin.

Fertilité

Intrarosa n'est pas indiqué chez la femme en capacité de procréer. On ignore si ce médicament affecte la fertilité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

3. Comment utiliser Intrarosa

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin cherchera à vous prescrire la dose la plus faible afin de traiter vos symptômes sur la durée la plus courte possible. Adressez-vous à votre médecin si vous pensez que la dose prescrite est trop forte ou insuffisante.

Quelle quantité utiliser

Utilisez un ovule par jour, au coucher.

Comment l'utiliser

Introduisez l'ovule dans votre vagin avec votre doigt ou avec un applicateur fourni dans l'emballage.

Lisez attentivement les instructions d'utilisation d'Intrarosa présentées à la fin de la notice avant d'utiliser le médicament.

Sur quelle durée

Après le début du traitement, consultez votre médecin au moins une fois tous les six mois pour vérifier si la poursuite du traitement par Intrarosa est nécessaire.

Si vous avez utilisé plus d'Intrarosa que vous n'auriez dû

Une douche vaginale est recommandée.

Si vous oubliez d'utiliser Intrarosa

Si vous oubliez d'utiliser un ovule, utilisez-en un dès que vous vous en souvenez. Cependant, si la dose suivante doit être administrée dans moins de huit heures, sautez l'ovule oublié.

Ne mettez pas deux ovules pour compenser la dose oubliée.

Si vous nécessitez une chirurgie

Si vous devez être opérée, prévenez votre chirurgien que vous utilisez Intrarosa. Vous devrez peut-être interrompre l'utilisation d'Intrarosa durant quatre à six semaines avant l'opération afin de réduire le risque de formation de caillots sanguins (voir rubrique 2, «Caillots sanguins dans une veine (thrombose)»). Demandez à votre médecin quand reprendre l'utilisation d'Intrarosa.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les affections ci-après ont été signalées plus souvent chez les femmes utilisant des médicaments de THS qui circulent dans le sang que chez les femmes n'utilisant pas de THS. Ces risques s'appliquent moins en cas de traitement à base d'œstrogènes administrés par voie vaginale:

- cancer du sein ;
- cancer de l'ovaire ;
- caillots sanguins dans les veines des jambes ou des poumons (thromboembolie veineuse) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- pertes de mémoire probables si le THS est instauré après l'âge de 65 ans.

Pour plus d'informations concernant ces effets indésirables, voir rubrique 2.

L'effet indésirable le plus couramment rapporté dans les études cliniques était les pertes vaginales. Il s'explique probablement par la fonte de la graisse solide, qui s'ajoute à une augmentation prévisible

des sécrétions vaginales en raison du traitement. L'interruption du traitement par Intrarosa n'est pas nécessaire en cas de pertes vaginales.

Les effets indésirables suivants ont également été signalés:

- effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 10): frottis cervical (Pap) anormal (principalement ASCUS ou LGSIL), poids fluctuant (prise ou perte de poids) ;
- effets indésirables peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à une personne sur 100): polypes cervicaux ou utérins bénins, masse bénigne dans le sein.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés lors de la prise d'un THS à base d'œstrogènes mais pas lors des études cliniques pour Intrarosa:

- maladie de la vésicule biliaire
- diverses affections cutanées:
 - décoloration de la peau, en particulier du visage ou du cou, nommée «masque de grossesse» (chloasma) ;
 - nodules cutanés rougeâtres et douloureux (érythème noueux) ;
 - éruptions cutanées avec rougeurs ou plaies en cercles concentriques (érythème polyforme).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Intrarosa

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur les plaquettes après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Intrarosa

- La substance active est la prastérone. Chaque ovule contient 6,5 mg de prastérone.
- Le seul autre composant est la graisse dure (adepts solidus).

Comment se présente Intrarosa et contenu de l'emballage extérieur

Intrarosa est un ovule blanc à blanc cassé, en forme de torpille, d'environ 28 mm de long et 9 mm de diamètre à l'extrémité la plus large.

L'applicateur est composé de LDPE et de 1 % de colorant (dioxyde de titane).

Il est disponible en boîtes contenant 28 ovules sous plaquettes et 6 applicateurs.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Endoceutics S.A.
Rue Belliard 40
1040 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Basic Pharma Manufacturing B.V.
Burgemeester Lemmensstraat 352
6163 JT Geleen
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien, Luxembourg/Luxemburg, Nederland

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

Deutschland, Österreich

Theramex Germany GmbH
Tel: + 49 (0) 32 2122 490 37
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

Italia

Theramex Italy S.r.l.
Tel: + 39 02 81480024
INTRAROSA.Enquiries@theramex.com

Polska

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

Portugal

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

United Kingdom (Northern Ireland), Ireland, Malta

Theramex UK Limited
Tel: + 44 (0) 3330096795

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>.

Instructions d'utilisation d'Intrarosa

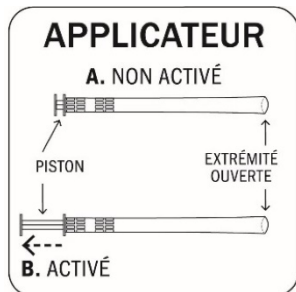
Comment utiliser Intrarosa

- Introduisez un ovule de prastérone dans votre vagin une fois par jour au coucher à l'aide d'un applicateur ou avec votre doigt.

Avant de commencer

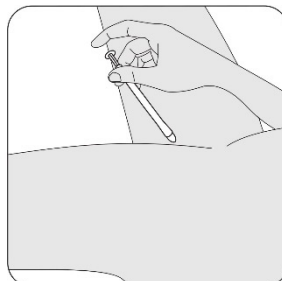
- Videz votre vessie et lavez-vous les mains avant de manipuler l'ovule et l'applicateur.
- Détachez un ovule emballé d'un film thermoformé contenant sept ovules.

A. Avec l'applicateur



ÉTAPE 1

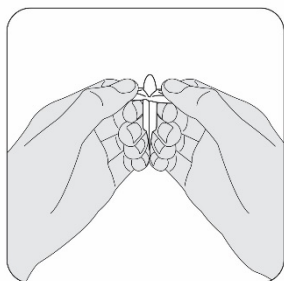
- 1A. Sortez 1 applicateur de la boîte.
- 1B. Tirez le piston vers l'arrière jusqu'à la butée pour activer l'applicateur. L'applicateur doit être activé avant utilisation. Placez l'applicateur sur une surface propre.



ÉTAPE 5

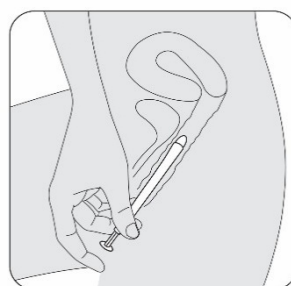
- Choisissez la position la plus confortable pour vous afin d'introduire l'ovule.

5a. Position allongée

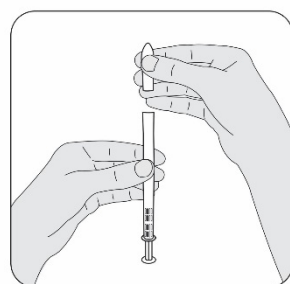


ÉTAPE 2

- Écartez doucement les languettes en plastique de l'ovule tout en maintenant l'ovule entre vos doigts.
- Retirez l'ovule de son emballage plastique avec précaution.
- Si un ovule tombe sur une surface non propre, remplacez-le par un nouvel ovule.

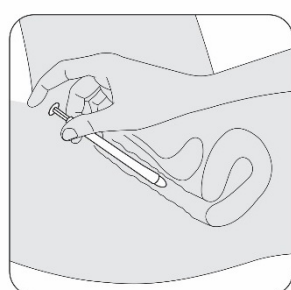


5b. Position debout



ÉTAPE 3

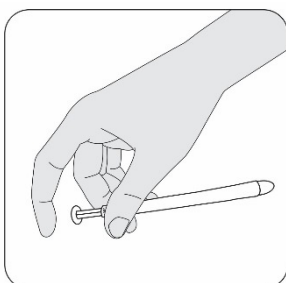
- Placez l'extrémité plate de l'ovule dans l'extrémité ouverte de l'applicateur activé comme indiqué sur le dessin. Vous êtes prête à introduire l'ovule dans votre vagin.



ÉTAPE 6

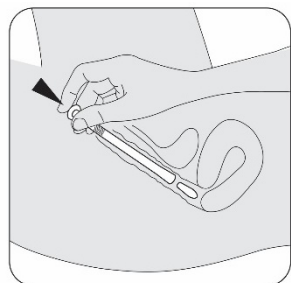
- Faites glisser doucement l'extrémité de l'applicateur sur laquelle est placé l'ovule à l'intérieur de votre vagin, aussi loin que possible tout en étant confortable.

Ne pas forcer.



ÉTAPE 4

- Maintenez l'applicateur entre votre pouce et votre majeur.
- Laissez votre index libre pour appuyer sur le piston de l'applicateur une fois que celui-ci est inséré dans votre vagin.



ÉTAPE 7

- Poussez le piston de l'applicateur avec votre index afin de libérer l'ovule.
- Retirez l'applicateur. Rincez-le ou éliminez-le au bout d'une semaine d'utilisation (deux applicateurs supplémentaires sont fournis).
- Pour laver l'applicateur:
 - Séparer les deux parties;
 - Les rincer pendant 30 secondes sous l'eau courante;
 - Sécher avec une lingette en papier et réassembler.Garder dans un endroit propre.

B. Avec le doigt

Suivez les instructions ci-dessus de l'étape 2, puis insérez l'ovule dans votre vagin avec votre doigt le plus loin possible tout en étant confortable. **Ne pas forcer.**

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC pour le rapport d'étude final PASS imposé non interventionnel pour le(s) médicament(s) mentionné(s) ci-dessus, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Intrarosa (prastéron) est retiré de la liste de surveillance supplémentaire car la condition de l'autorisation de mise sur le marché est remplie. Ceci concerne l'étude non interventionnelle PASS - Drug Utilization Study (DUS) pour décrire les caractéristiques de base, les modèles d'utilisation des femmes ménopausées de l'UE commençant un traitement par Intrarosa et pour évaluer si les prescripteurs de l'UE respectent les contre-indications indiquées dans le RCP de l'UE.

Ainsi, la mention selon laquelle ce médicament fait l'objet d'une surveillance complémentaire et que celle-ci permettra l'identification rapide de nouvelles informations de sécurité, précédée d'un triangle noir équilatéral inversé, est supprimée du résumé des caractéristiques du produit et de la notice.

Par ailleurs, le MAH en a profité pour introduire une modification dans la liste des représentants locaux.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques des résultats de l'étude pour le(s) médicament(s) mentionné(s) ci-dessus, le CHMP est d'avis que le rapport bénéfice-risque de ce(s) médicament(s) est inchangé, sous réserve des modifications proposées à l'information sur le produit.

Le CHMP est d'avis que les termes de l'autorisation de mise sur le marché du médicament mentionné ci-dessus soient modifiés.