

## **1 LÄKEMEDLETS NAMN**

Intrinsa 300 mikrogram/24 timmar depotplåster

## **2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

Varje 28 cm<sup>2</sup> plåster innehåller 8,4 mg testosteron och frisätter 300 mikrogram testosteron per dygn.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3 LÄKEMEDELFORM**

Depotplåster.

Tunt, genomskinligt, ovalt depotplåster av matrixtyp, bestående av tre skikt: ett genomskinligt ytterskikt, ett adhesivt matrixskikt med läkemedel och en skyddsfilm som avlägsnas före applicering. Utsidan av varje plåster är stämplad med PG T001.

## **4 KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Intrinsa är indicerat för behandling av den typ av nedsatt sexuell lust som kallas Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD) hos kvinnor som genomgått bilateral ooforektomi och hysterektomi (kirurgisk menopaus) och som samtidigt behandlas med östrogen.

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

Den rekommenderade dagliga dosen testosteron är 300 mikrogram. Denna dos tillförs genom att ett nytt plåster appliceras kontinuerligt två gånger i veckan. Plåstret ska bytas mot ett nytt plåster var tredje till var fjärde dag. Applikationsstället ska bytas vid varje applikation och det måste gå minst 7 dagar innan ett visst applikationsställe används på nytt. Endast ett plåster ska användas i taget.

Plåstrets adhesiva sida ska appliceras på ren, torr hud på nedre buken, nedanför midjan. Plåster får inte appliceras på bröstet eller andra delar av kroppen. Det rekommenderas att plåstret appliceras på ett hudområde som har så lite rynkor som möjligt och som inte täcks av åtsittande kläder. Huden får inte vara fet, skadad eller irriterad. Krämer, lotioner eller puder ska inte appliceras på det hudområde där plåstret ska fästas eftersom detta kan påverka plåstrets häftförmåga.

Plåstret ska appliceras omedelbart efter det att dospåsen har öppnats och båda halvorna av skyddsfilmen har avlägsnats. Plåstret ska pressas stadigt mot huden i ca 10 sekunder så att det får god hudkontakt, särskilt i kanterna. Om någon del av plåstret inte fäster, ska den pressas fast. Om ett plåster lossnar innan det är dags att byta det, kan det sättas fast på nytt. Om det inte går att sätta fast plåstret igen, ska ett nytt plåster appliceras på ett annat ställe. I båda fallen ska det ursprungliga schemat för plåsterbyte följas. Plåstret är gjort så att det ska sitta kvar under dusch, bad, simning och träning.

*Samtidig östrogenbehandling*

Lämplig östrogenbehandling och restriktioner i samband därmed ska övervägas innan behandling med Intrinsa sätts in och under den rutinmässiga utvärderingen av behandlingen. Fortsatt användning av Intrinsa rekommenderas endast om samtidig behandling med östrogen anses vara lämplig (dvs lägsta verksamma dos under kortast möjliga tid).

Patienter som behandlas med konjugerat ekvint östrogen (*conjugated equine estrogen, CEE*) bör inte använda Intrinsa, eftersom någon effekt inte har kunnat påvisas hos sådana patienter (se avsnitt 4.4 och 5.1).

#### *Behandlingsduration*

Svaret på behandlingen med Intrinsa ska utvärderas inom 3–6 månader från behandlingsstarten och därefter ska beslut fattas om huruvida det är lämpligt att fortsätta behandlingen. Patienter som inte upplever någon meningsfull effekt av behandlingen bör utvärderas på nytt och utsättande av behandlingen övervägas.

Eftersom Intrinsas effekt och säkerhet inte har utvärderats i studier som pågått längre än 1 år rekommenderas att en bedömning av behandlingen genomförs var sjätte månad.

#### *Barn och ungdomar:*

Det finns ingen relevant indikation för användning av Intrinsa till barn och ungdomar.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

Känd, misstänkt eller tidigare bröstcancer i anamnesen eller känd eller misstänkt östrogenberoende tumör, eller något annat tillstånd som omfattas av kontraindikationerna för östrogenbehandling.

### **4.4 Varningar och försiktighetsmått**

Läkare ska med regelbundna intervall kontrollera patienterna med avseende på androgena biverkningar (t ex akne, förändringar i hårväxten eller håravfall). Patienter ska uppmanas att själva vara uppmärksamma på androgenabiverkningar. Tecken på virilisering, såsom röstfördjupning, hirsutism eller förstorad klitoris, kan vara irreversibla och utsättande av behandlingen ska övervägas. I kliniska studier var dessa reaktioner reversibla hos majoriteten av patienterna (se avsnitt 4.8).

Allvarligt huderytem, lokalt ödem och blåsbildning kan förekomma på applikationsstället till följd av överkänslighet mot plåstret. Om sådana symtom uppträder bör användning av plåstren avbrytas.

Intrinsas säkerhet har inte utvärderats i dubbelblinda, placebokontrollerade studier som pågått längre än 1 år. Det finns få uppgifter om den långsiktiga säkerheten, inklusive effekterna på bröstvävnad, hjärt-kärlsystemet och ökad insulinresistens.

Uppgifter i litteraturen beträffande testosterons effekt på risken för bröstcancer hos kvinnor är begränsade, otillräckliga och motstridiga. Det är för närvarande inte känt hur testosteronbehandling långsiktigt påverkar bröst, och patienterna bör därför kontrolleras

noga med avseende på bröstcancer i enlighet med gällande screeningpraxis och individuella behov.

Patienter med känd hjärt-kärlsjukdom har inte studerats. Patienter med kardiovaskulära riskfaktorer, i synnerhethypertoni, och patienter med känd hjärt-kärlsjukdom ska kontrolleras noga, särskilt med hänsyn till förändringar i blodtrycket och kroppsvikten.

Hos patienter med diabetes kan testosterons metabola effekter sänka blodglukoshalten och därmed insulinbehovet. Patienter med diabetes mellitus har inte studerats.

Det finns få uppgifter om testosterons effekter på endometriet. De begränsade uppgifter som finns om testosterons effekt på endometriet gör det inte möjligt att dra vare sig positiva eller negativa slutsatser beträffande incidensen av endometriecancer.

Ödem (med eller utan hjärtsvikt) kan vara en allvarlig komplikation till höga doser av testosteron eller andra anabola steroider hos patienter med befintlig hjärt-, njur- eller leversjukdom. De låga doser testosteron som tillförs av Intrinsa-plåstret förväntas emellertid inte ha sådana konsekvenser.

Intrinsa rekommenderas till kvinnor med kirurgisk menopaus, upp till 60 års ålder. Till följd av prevalensen av HSDD finns det begränsade uppgifter om åldersgruppen över 60 år.

Effekt och säkerhet av Intrinsa 300 mikrogram hos kvinnor med naturlig menopaus och HSDD som samtidigt behandlas med östrogen, med eller utan gestagen, har inte utvärderats. Intrinsa 300 mikrogram rekommenderas inte till kvinnor som genomgått naturlig menopaus.

Intrinsa är indicerat med samtidig östrogenbehandling, men den subgrupp av patienter som behandlades med konjugerat ekvint östrogen (*conjugated equine estrogen, CEE*) uppvisade inte någon signifikant förbättring av den sexuella funktionen. Intrinsa bör därför inte användas av kvinnor som samtidigt behandlas med CEE (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Androgener kan sänka nivåerna av tyroxinbindande globulin, vilket leder till sänkt serumhalt av totalt T4 och ökat resinupptag av T3 och T4. Nivåerna av fria sköldkörtelhormoner förblir emellertid oförändrade och det finns inga kliniska tecken på sköldkörteldysfunktion.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts. När testosteron ges samtidigt med antikoagulantia, kan den koagulationshämmande effekten öka. Patienter som får orala antikoagulantia måste kontrolleras noga, särskilt vid insättande och utsättande av testosteronbehandling.

#### **4.6 Graviditet och amning**

Intrinsa får inte användas av kvinnor som är eller kan bli gravida och inte heller av ammande kvinnor.

Testosteron kan ha en viriliserande effekt på flickfostret om det ges till en gravid kvinna. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

I händelse av oavsiktlig exponering under graviditet, måste behandlingen med Intrinsa avbrytas.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Intrinsa har ingen effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Den oftast rapporterade biverkningen (30,4%) var reaktioner på applikationsstället. Merparten av dessabiverkningar var lindrigt erytem och klåda och ledde inte till behandlingsavbrott.

Hirsutism rapporterades också som en mycket vanlig biverkning. De flesta rapporterade fall gällde hakan och överläppen, var lindriga ( $\geq 90\%$ ) och färre än 1% av alla patienter avbröt sin medverkan i studierna på grund av hirsutism. Hirsutism var reversibel hos majoriteten av patienterna.

Andra androgena biverkningar som rapporterades som vanliga var akne, röstfördjupning och alopeci. Över 90% av dessa rapporterade fall ansågs vara lindriga. Dessa reaktioner var reversibla hos majoriteten av patienterna. Färre än 1% av patienterna avbröt sin medverkan i studierna på grund av någon av dessa reaktioner. Samtliga övriga vanliga biverkningar försvann hos majoriteten av patienterna.

Under 6 månaders dubbelblind exponering uppträdde nedanstående biverkningar med större incidens i behandlingsgruppen (n=549) än i placebogrupper (n=545) och bedömdes av prövarna som möjligen eller troligen relaterade till behandlingen med Intrinsa. Om en biverkning uppträdde med högre frekvens i de integrerade fas III-studierna (Intrinsa-patienter n=1 498, placebo-patienter n=1 297), rapporteras frekvensen i tabellen.

<b>Organsystem enligt MedDRAs klassificering</b>	<b>Mycket vanlig <math>\geq 1/10</math></b>	<b>Vanlig <math>\geq 1/100</math> <math>&lt; 1/10</math></b>	<b>Mindre vanlig <math>\geq 1/1000</math> <math>&lt; 1/100</math></b>
Infektioner och infestationer			Sinuit
Blodet och lymfsystemet			Abnorm koagulationsfaktor
Immunsystemet			Överkänslighet
Metabolism och nutrition			Ökad aptit
Psykiska störningar		Insomni	Agitation, ångest
Centrala och perifera nervsystemet		Migrän	Uppmärksamhetsstörningar, dysgeusi, nedsatt balans, hyperestesi, oral parestesi, transitori

<b>Organsystem enligt MedDRAs klassificering</b>	<b>Mycket vanlig ≥1/10</b>	<b>Vanlig ≥1/100 &lt;1/10</b>	<b>Mindre vanlig ≥1/1000 &lt;1/100</b>
Ögon			sk ischemisk attack Diplopi, ögonrodnad
Hjärtat			Palpitationer
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Röstfördjupning	Nästäppa, trångghetskänsla i halsen
Magtarmkanalen		Buksmärta	Diarré, muntorrhet, illamående
Hud och subkutanvävnad	Hirsutism	Akne, alopeci	Eksem, ökad svettning, rosacea
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Artrit
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Bröstmärta	Bröstcysta, blodöverfyllnad i klitoris, förstörad klitoris, genital pruritus, vaginalsveda
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet	Reaktioner på applikationsstället (erytem, klåda)		Anasarka, asteni, tryckkänsla över bröstet, obehag i bröstet
Undersökningar		Viktökning	Abnorm fibrinogenhalt i blodet, förhöjd hjärtfrekvens, förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjd bilirubinhalt i blodet, abnormt leverfunktionstest, förhöjda triglyceridhalter i blodet

Inga nya eller andra biverkningar har identifierats genom systemet för spontan biverkningsrapportering efter godkännandet för försäljning.

#### **4.9 Överdoser**

Intrinsas administreringssätt gör överdosering osannolik. När plåstret tas bort sjunker testosteronhalten i serum snabbt (se avsnitt 5.2).

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Androgener, testosteron, ATC-kod: G03BA03

Testosteron, som är den primära cirkulerande androgenen hos kvinnor, är en naturligt förekommande steroid som utsöndras av äggstockarna och binjurarna. Hos premenopausala kvinnor produceras 100 till 400 mikrogram testosteron/24 timmar, varav hälften produceras i äggstockarna, antingen i form av testosteron eller i form av en prekursor. Serumhalterna av androgener sjunker när kvinnan åldras. Hos kvinnor

som har genomgått bilateralooforektomi, sjunker serumhalterna av testosteron med ca 50% inom några dagar efter operationen.

Intrinsa är en transdermal behandling för HSDD som förbättrar sexuell lust genom att höja testosteronkoncentrationerna till en nivå som är jämförbar med de premenopausala nivåerna.

Två dubbelblinda, placebokontrollerade, sexmånaders multicenterstudier utvärderade Intrinsas effekt och säkerhet hos 562 (INTIMATE SM1) respektive 533 (INTIMATE SM2) kvinnor i åldern 20–70 år som genomgått ooforektomi och hysterektomi (kirurgisk menopaus) med HSDD, och som samtidigt behandlades med östrogen. Helt tillfredsställande sexuell aktivitet (primär effektvariabel), sexuell lust och sexuella problem på grund av nedsatt sexuell lust (sekundära effektvariabler) utvärderades med validerade instrument.

I analys av den kombinerade studien vid vecka 24 var skillnaden i genomsnittlig frekvens av helt tillfredsställande episoder mellan placebo och Intrinsa 1,07 per 4 veckor.

Jämfört med de kvinnor som fick placebo, rapporterade en signifikant större procentandel av dem som fick Intrinsa att de upplevt förbättringar, som de ansåg vara kliniskt meningsfulla, av de tre effektvariablerna. Enligt sammantagna fas III data, med uteslutande av de patienter som tog oralt CEE, hos vilka den sexuella funktionen inte förbättrats signifikant, svarade 50,7% av de kvinnor som fick Intrinsa (n=274) och 29,4% av dem som fick placebo (n=269) på behandlingen vad avser helt tillfredsställande sexuell aktivitet (primär effektvariabel), om svar definierades som en ökning >1 av frekvensen tillfredsställande aktivitet under 4 veckor.

Intrinsas effekter observerades vid vecka 4 efter behandlingsstart (den första tidpunkten för mätning) och vid alla månatliga mätningar därefter.

Jämfört med placebo var Intrinsas effekter signifikanta i alla subgrupper, vilka delades in efter följande karakteristika vid baslinjen: ålder (alla subgrupper upp till 65 års ålder); kroppsvikt (upp till 80 kg) och ooforektomi (upp till 15 år sedan).

Analyser av subgrupper tyder på att sättet att administrera östrogen och typen av östrogen (transdermalt östradiol, oralt konjugerat ekvint östrogen (CEE), oralt icke-CEE) kan påverka patientens svar. En analys av svarare i de pivotala fas II- och fas III studierna visade signifikanta förbättringar av samtliga tre primära effektvariabler hos de patienter som samtidigt behandlades med transdermalt östrogen och oralt icke-CEE-östrogen, jämfört med dem som fick placebo. Den subgrupp som fick oralt CEE uppvisade emellertid inte någonsignifikant förbättring av sexuell aktivitet jämfört med placebogruppen (se avsnitt 4.2 och 4.4).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### *Absorption:*

Testosteron från Intrinsa transporteras genom intakt hud med hjälp av en passiv diffusion, som primärt regleras av genomträngningen av överhudens hornlager. Intrinsa-plåstret är så utformat att det tillför blodomloppet 300

mikrogram testosteron per dygn. När plåstret har applicerats på bukhuden uppnås maximal serumkoncentration av testosteron inom 24–36 timmar med en bred interindividuell variabilitet. Serumkoncentrationerna av testosteron uppnår steady-state vid appliceringen av det andra plåstret när regimen med 2 plåster i veckan följs. Intrinsa påverkade inte serumkoncentrationerna av könshormonbindande globulin (*sex hormone binding globulin, SHBG*), östrogener eller binjurehormoner.

**Serumkoncentrationer av testosteron och SHBG hos patienter som fick Intrinsa i kliniska studier av effekt och säkerhet**

Hormon	Baslinje		Vecka 24		Vecka 52	
	N	Medel (SEM)	N	Medel (SEM)	N	Medel (SEM)
Fritttestosteron (pg/ml)	544	0,92 (0,03)	412	4,36 (0,16)	287	4,44 (0,31)
Totaltestosteron (ng/dl)	547	17,6 (0,4)	413	79,7 (2,7)	288	74,8 (3,6)
DHT (ng/dl)	271	7,65 (0,34)	143	20,98 (0,98)	169	21,04 (0,97)
SHBG (nmol/l)	547	91,7 (2,5)	415	93,9 (2,8)	290	90,0 (3,6)

DHT = dihydrotestosteron, SHBG = könshormonbindandeglobuliner  
SEM = standardfel

*Distribution:*

Hos kvinnor är cirkulerande serumtestosteron huvudsakligen bundet till SHBG (65–80%) och till albumin (20–30%) vilket innebär att endast ca 0,5–2% återfinns som fritttestosteron. Bindningsaffiniteten till serum-SHBG är relativt hög och den SHBG-bundna fraktionen betraktas som ej bidragande till biologisk aktivitet. Bindningen till albumin har relativt låg affinitet och är reversibel. Den albuminbundnafraktionen och den obundna fraktionen kallas gemensamt för "biotillgängligt" testosteron. Mängden SHBG och albumin i serum och den totala testosteronkoncentrationen bestämmer distributionen av fritt och biotillgängligttestosteron. Serumkoncentrationen av SHBG påverkas av administrerings sättet för den samtidiga östrogenbehandlingen.

*Metabolism:*

Testosteron metaboliseras huvudsakligen i levern. Testosteron metaboliseras till olika 17 ketosteroider och fortsatt metabolism ger inaktiva glukuronider och andra konjugat. De aktiva metaboliterna av testosteron är östradiol och dihydrotestosteron (DHT). DHT har starkare affinitet till SHBG än vad testosteron har. DHT-koncentrationerna stiger parallellt med testosteronkoncentrationerna under behandling med Intrinsa. Jämfört med baslinjen fanns det inga signifikanta skillnader i serumnivåerna av östradiol och östron hos patienter som hade behandlats med Intrinsa i upp till 52 veckor.

När ett Intrinsa-plåster tas bort återgår serumhalten avtestosteron till värden nära baslinjen inom 12 timmar på grund av den korta, terminala exponentiella halveringstiden (ca 2 timmar). Under 52 veckors behandling observerades inga tecken på ackumulering av testosteron.

#### *Elimination:*

Testosteron utsöndras huvudsakligen via urinen som glukuron- och svavelsyrakonjugat av testosteron och dessmetaboliter.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Toxikologiska studier av testosteron har endast visat effekter som kan förklaras med utgångspunkt från hormonprofilen.

Testosteron har konstaterats vara icke-genotoxiskt. Icke-kliniska studier av förhållandet mellan testosteronbehandling och cancer tyder på att höga doser kan främja tumörväxt i könsorganen, bröstkörtlarna och levern hos försöksdjur. Det är inte känt om dessa uppgifter har någon betydelse för patienters användning av Intrinsa.

Testosteron har en maskuliniserande effekt på råttfoster av honkön när det ges subkutant i doser om 0,5 eller 1 mg/dag (som propionatestern) till dräktiga råttor under organutvecklingen.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### *Ytterskikt:*

Genomskinligt polyetenytterskikt med påtryck av patentskyddad tryckfärg innehållande para-orange FCF (E110), litolrubin BK (E180) och kopparftalocyanin, blått färgämne.

#### *Adhesivt matrixskikt med läkemedel:*

Sorbitanoleat,

Häftmassa av akrylsampolymer innehållande 2-etylhexylakrylat – 1-vinyl-2-pyrrolidonsampolymer.

#### *Skyddsfilm:*

Silikoniserad polyesterfilm.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Varje plåster är förpackat i en förseglad laminerad dospåse. Dospåsen är tillverkad av livsmedelsklassat papper/polyeten/aluminiumfolie /sampolymer av eten och metakrylsyra (ytter- till innerskikt). Sampolymeren av eten och metakrylsyra (Surlyn®) är det värmeförseglingskikt som gör det möjligt att värmeförsegla dospåsens laminat till en dospåse.

Kartonger med 2, 8 eller 24 plåster.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

**7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Procter & Gamble Pharmaceuticals UK Ltd.

Rusham Park Technical Centre

Whitehall Lane

Egham

Surrey

TW20 9NW

Storbritannien

**8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/06/352/001-003

**9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Första godkännandet: 2006-07-28

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2008-09-16